FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1965 N°

THESE 706

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

BERTHIER JEANNE-MARIE NÉE VETILLARD

Ancienne Externe des Hôpitaux de PARIS
Née le 23 Juin 1937 à Alençon

Présentée et soutenue publiquement le

LA LEUCOSE AIGÜE DE L'ADULTE

ETUDE DE 140 OBSERVATIONS

PRÉSIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR J. BOUSSER

R. VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1965 Nº

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

BERTHIER JEANNE-MARIE NÉE VETILLARD

Ancienne Externe des Hôpitaux de PARIS

Née le 23 Juin 1937 à Alençon

Présentée et soutenue publiquement le

LA LEUCOSE AIGÜE DE L'ADULTE

ETUDE DE 140 OBSERVATIONS

PRÉSIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR J. BOUSSER

R. VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK
- LEIDEN -

15-12-1963

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.) Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Gaillard (H.), Gaudart d'Allaines(F.de) Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.) Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.),Olivier (E.), Pasteur Vallery Radot, Petit Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.) Verne (J.)

DOYEN	Gaston	CORDIER
1er ASSESSEUR	Daniel	BARGETON
2ème ASSESSEUR	Paul	CASTAIGNE

I.- PROFESSEURS

1°.- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a.- Professeurs Titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie Médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Educ.phy.et aux sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
	DJOURNO (A.)
	DOGNON (A.)
Cancerologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et Virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie Chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)

Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
	PARROT (J.)
Physiologie et Pathologie Obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b.- Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Pharmacologie	LEVY (Melle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLG (H.)

2°.- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a.- Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIE (P.)
Cliniques Chirurgicales	- Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L.)
	- Cochin	LEGER (L.)
	- Hotel Dieu	PATEL (J.)
	- Pitié	CORDIER (G.)
	- Saint Antoine	GOSSET (J.)
	- Salpêtrière	SICARD (A.)
	- Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et ortho.(E.malades)		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale ortho. et traumatique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE
Clinique de chirurgiecardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie Pleuro-pulmon. (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants malades)		LAMY (M.)
Clinique Gynécologique (Broca)		HUGUER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphi.(St.Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies d'enfants (Enfants malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Cl.Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et encéphale(Ste Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)

Cliniques médicales	- Broussais	MILLIEZ (P.)
	- Broussais	LENEGRE (J.)
	- Cochin	BROUET (G.)
	- Hôtel Dieu	BARIETY (M.)
	- Laribosisière	SEZE (S.de)
	- Pitié	DREYFUS (G.)
	- Saint Antoine	KOURILSKY (R.)
	- Saint Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de péd.sociale (E.Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANCON(L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Cliniques neurologiques(Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales (Baudelocque		LACOMME (M.)
		MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel Dieu)		RENARD (G.)
(Cochin)		OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Laribosisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et puericulture (St.Vincent de Paul)		N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale(Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (St Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAUTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)		ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicale		POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique		JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance(Trousseau)		N...

b.- Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	LAMBLING (A.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)

Oto-rhino-laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES et MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie	CABROL (C.)	Hydrologie	BESANCON (F.)
	COUINAUD (C.)		CORNET (A.)
	GILLOT (C.)		
	HUREAU (J.)	Hygiène	BIANCHER (G.)
			CORRE-HURST (Mme L.)
Anatomie	GAUTHIER VILLARD (Melle)		ROUSSEL (A.)
pathologique	ABELANET (R.)		SAPIN JALOUSTRE (H.)
	CHOMETTE (G.)		
	GOUYGOU (Ch.) pr;s;ch;	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
	NEZELOFF (Ch.)		LISSAC (J.)
	ORCEL (L.)		RAPIN (M.)
	PAILLAS (J.)		
		Maladies métaboliques	ANTOINE (B.)
Anesthésiologie	KERN (E.)		CROSNIER (J.)
	N. du BOUCHET (Mme)		RICHER (G.)
	VOURC'H (G.)		SEBAOUN (J.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr .s.ch.	Médecine légale	BOURGUIGNON (A.)
	CHRISTOL (D.)		FOURNIER (E.)
	DAGUET (G.)		GUENIOT (M.)
	LE MINOR (L.)		HADENGUE (A.)
	TOURNIER (P.)		
		Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Biochimie médicale	BAULIEU (Et.) M; Cf.		
	BOURILLON (R.)		
	CARTIER (P.) pr.s.ch.	Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
	CORNILLOT (P.)		
	DREYFUS (J.Cl.)	Neuro-Psychiat.	CAMBIER (J.)
	GONNARD (P.)		CATHALA (H.)
	JEROME (H.)		ESCOUROLLE (R.)
	KRUH (J.)		GAUTIER (J.Cl.)
	LEGRAND (J.Cl;)		LAPRESLE (J.)
	NORDMANN (J.)		LEREBOULET (J.)
			PICHOT (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	PLAS (F.)		TARDIEU (G.)
		Obstetrique	GRANJON (A.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.P.)		HERVET (E.)
	BOIVIN (P.)		LE LORIER (G.)
	HARTMANN (L.) pr.s.ch.		LEVY (J.)
			LEWIN (D.)
Carcinologie	BOIRON (M.)		MUSSET (R.)
	DENOIX (P.)		ROBEY (M.)
	MATHE (G.)		SENEZE (J.)
	SELIGMANN (M.)		SUREAU (C.)

Cardiologie	HATT (P.Y.)		TCHOBROUTSKY (MmeC)
			TUOYER ROZAT (J.)
Dermato-Syphigraphie	CIVATTE (J.)		
	DUPERRAT (B.)	Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.)
	HEWITT (J.)		BREGEAT (P.)
	TOURAINE (R.)		DUBOIS (A.)
			FONTAINE (Mme M.)
Electro-radiologie	HEITZ (F.) M.Conf.		SARAUX (H.)
	LEDOUX LEBARD (G.)		
		Orthopédie	DUPARC (J.)
Embryologie	ROUX (Ch.)		MAURER (P.)
Hématologie	BESSIS (M.)		MEARY (R.)
	BILSKI PASQUIER (G.)		POSTEL (M.)
	DAUSSET (J.)		RAMADIER (J.)
	DUHAMEL (G.)		
		Oto-Rhino-Laringologie	
Histologie	COUJARD (R.) pr.s.ch.		DEBAIN (J.)
	DA LAGE		PIALOUX (P.)
	MAROIS (M.)		SERGENT (H.)
	RACADOT (J.)		
	SCHRAMM (B.)	Parasitologie	GOLVAN (Y.)
			HO THI SANG (Mlle)
			LAPIERRE (J.)

Pathologie Chirurgicale		Pédiatrie Puériculture	
	BARCAT J.		ALAGILLE D.
	BINET J.P.		ALISON J.
	BLONDEAU Ph.		CANLORBE P.
	CERBONNET G.		GORIN R.
	CHATELIN C.L.		LAFOURCADE J.
	DAUTRY P.		LEPERCQ G.
	DEMIRLEAU		LESTRADET H.
	DUBOST Cl.		MALLET R.
	FAUREL J.		MANDE R.
	FLABEAU F.		MINKOWSKY A.
	GALEY J.J.		MOZZICONACCI P.
	GARBAY M.		POLONOVSKI C.
	GARNIER H.		REY J.
	GAUDART d'ALLAINES		RIBIERRE M.
	GERMAIN A.		ROSSIER A.
	LATASTE J.		VIALATTE J.
	LOYGUE J.		
	MAILLARD J.N.	Pharmacologie	BOISSIER J.
	MERCADIER M.		LECHAT P.
	NATALI J.	Physiologie	BARRES G.
	PELLERIN D.		DURAND J.
	PERRETIN J.		GIRARD FR. M.Cf.
	PREMONT M.		HUGELIN A.
	ROBERT H.		LAURENT D.
	THOMERET G.		SCHERRER J.pr.s.ch.
	VAYSSE J.		VASSEUR B.

Pathologie Exotique
SCHNEIDER J.

Pathologie expérimentale
BERTAUX P.
COTTENOT Fr.
LOEPER J. pr.s.ch.
MAURICE J.
MIKOL Cl.
PAUPE J.R.

Pathologie médicale
ACAR J.
AUQUIER L.
AUSSANNAIRE M.
BEAUMONT J.L.
BERNIER J.J.
BOUVIER J.
BOUVRAIN Y.
BRISSAUD H.
BROCARD H.
BUGE A.
CANIVET J.
CARLOTTI J.
CATINAT J.
CHRETIEN J.
CLOAREC M.
COBLENTZ B.
CONTAMIN F.
COURY C.
DEBRAY J.
ETIENNE J.P.
FREZAL J.
FRITEL D.
FUNCK BRENTANO J.L.
GRIVAUX M.
HAZARD J.
HENNEQUET A.
HIMBERT J.
HOUSSET E.
LAGRUE G.
LESOBRE R.
LEVEQUE B.
MACREZ C.
MOREAU L.
NENNA A.
NICK J.
POULET J.
ROYER P.

Physique médicale
CHANTEUR J.
COURSAGET J.
GREMY F.
MILHAUD G.
PAGES J. Cl.
PELLERIN P.
ROUCAYROL J.C.
TUBIANA M.

Pneumo phtisiologie
DECROIX G.
ISRAEL L.
MEYER A.
RENAULT P.
SORS Ch.

Psychiatrie infantile
DENIKER P.
DUCHE D.
FLAVIGNY H.

Radiologie médicale
DUBOST J.
LEFEBVRE J.
MICHEL J.R.

Rhumatologie MASSIAS P.

Stomatologie CAUHEPE J.
CERNEA P.
CHAPUT (Mme A.)
CREPY Cl.
FLEURY R.
GRELLET M.

Thérapeutique CHASSAGNE P.
FOUET P.
LABET R.
MARCHE J.

Urologie AUVERT J.
MOULONGUET A.
QUENU L.

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

Anatomie	DEBEYRE J.	Clinique ophtalmologique	DESVIGNES P.
Clinique chirurgicale	VERNE J.M.	Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE R.
Clinique médicale	RAMBERT P. THIEFFRY S.	Clinique psychiatrique	BARUK. H.
Clinique obstétricale	GRASSET J. MAYER M. MORIN P.	Clinique urologique	KUSS R.

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY P.	Pathologie chirurgicale	RUDLER J.

Professeur sans chaire

V.- CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI E.
LAUNAY J.

Secrétaire général de la faculté	M. LENA J.
Conseiller administratif	Melle CHAINTREUIL G.
Conservateur en chef de la bibliothèque	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN A.
Conservateurs	Melles DUMAITRE P. - LE NOIR G. - QUIEVREUX E.
Bibliothécaires	Mmes CONTET J. FORGET F. Melle LAURENT H. Dr. SCHILLER J.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérés comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père,

A ma Mère,

A mon mari,

A mes filles,

A tous les miens,

A mes amis.

A mon Maître et Président de Thèse :

Monsieur le Professeur J. BOUSSER

Professeur à la Faculté de Médecine de PARIS

Médecin de l'Hôtel-Dieu

Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui m'a donné le goût de l'hématologie

et m'a confié ce travail

En témoignage de ma profonde gratitude

et de mon respect.

A MES MAITRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS :

Monsieur le Professeur R. MENEGAUX In memoriam

Monsieur le Professeur F. de GAUDART d'ALLAINES

Monsieur le Professeur J. BOUSSER

Monsieur le Docteur R. EVEN

Monsieur le Professeur Agrégé Y. BOUVRAIN

Monsieur le Docteur R. DUPUY

Monsieur le Professeur J. MARIE

Monsieur le Docteur M. POUMAILLOUX

En témoignage de ma reconnaissance

INTRODUCTION

Nous avons étudié les 140 observations de leucose aiguë de l'adulte traitées dans le Service d'hématologie de l'hôpital de l'Hôtel-Dieu (Professeur J. BOUSSER) , de Janvier 1955 à Janvier 1964.

La grande majorité des malades a été traitée de façon homogène par la corticothérapie associée à la chimiothérapie par la 6-mercapto-purine.

Nous avons essayé de dégager les principaux caractères de la leucose aiguë de l'adulte, les éléments du pronostic et les résultats du traitement.

Les différents chapîtres traités sont :

I.- Etude du sexe et de l'âge,
Répartition selon le type cytologique.

II.- Etude de la durée d'évolution totale.

III.- Signes révélateurs.

IV.- Etude de la période écoulée entre l'apparition du premier symptôme présumé et le diagnostic.

V.- Analyse des signes cliniques présents au moment du diagnostic.

VI.- Examen hématologique initial.

VII.- Etude des rémissions.

VIII.- Causes de décès.

IX.- Traitement.

X.- Les leucoses aiguës lymphoblastiques de l'adulte.

XI.- Evolutions prolongées.

ETUDE DU SEXE
ET DE
L'AGE

Il faut remarquer tout de suite que les leucémies sont des maladies rares : en France, la mortalité est de 5,6 pour 100.000 habitants, chiffres analogues à ceux publiés dans d'autres pays (3).

Les 140 malades se distribuent de la manière suivante :

- 63 femmes soit 45 %
- 77 hommes soit 55 %

Ces pourcentages sont très proches de ceux relevés dans de récentes publications :

- Publication de J. WITTS 1963 (112) :
  - sur 108 adultes = 42,5 % de femmes
    = 57,5 % d'hommes
- Publication de R.R. ELLISON 1964 (42) :
  - sur 246 adultes = 43 % de femmes
    = 57 % d'hommes
- Publication du Professeur J. BERNARD 1964 (17) :
  - sur 256 enfants et adultes = 47 % du sexe féminin
    = 53 % du sexe masculin.

Il semble donc habituel d'observer une légère prédominance masculine dans les leucoses aiguës.

a.- Les 140 malades sont classés par tranches de 10 ans, à partir de l'âge de 15 ans.

Les âges extrêmes sont 15 et 82 ans.

1	de 15 à 24 ans	22 malades	16 %
2	de 25 à 34 ans	19 malades	14 %
3	de 35 à 44 ans	26 malades	19 %
4	de 45 à 54 ans	16 malades	11 %
5	de 55 à 64 ans	23 malades	16 %
6	de 65 à 74 ans	23 malades	16 %
7	supérieur à 75 ans	11 malades	8 %

(Schéma 1)

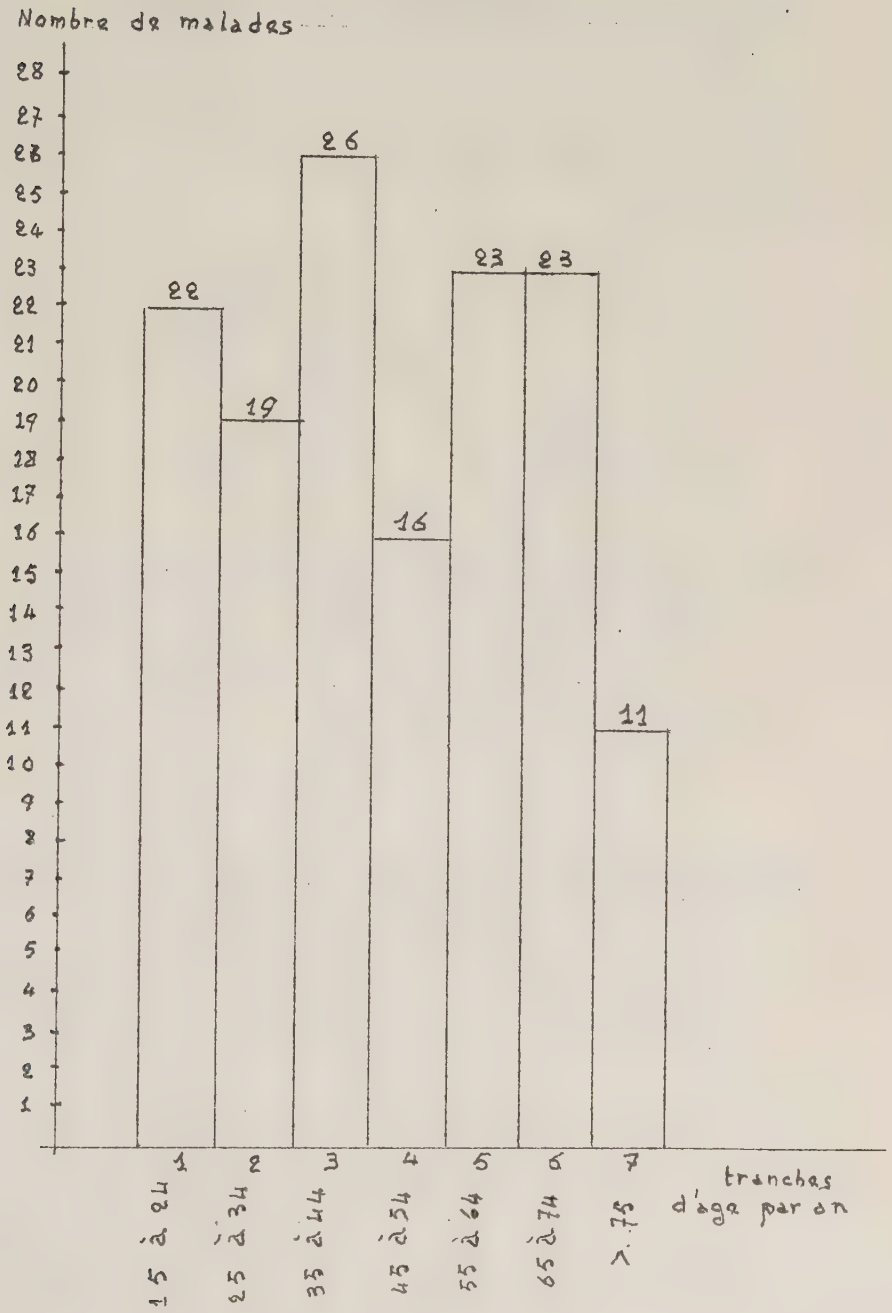
Il n'y a pas de nette prédominance d'un groupe sur les autres :

- le plus nombreux : de 35 à 44 ans représente 19 %
- le moins nombreux : supérieur à 75 ans représente 8 %
- 40 % des malades ont plus de 55 ans.

En réalité, l'interprétation du pourcentage en fonction de l'âge ne prend tout son sens qu'en fonction des tranches d'âge de population : il est certain que la tranche de population de 15 à 24 ans est plus nombreuse que celle de 65 à 74 ans.

R. ANDRE et A. COMBRISSON (3) rapportent une courbe de fréquence des leucoses aiguës représentée par tranches d'âge en pourcentage pour 100.000 habitants. Décroissante entre 1 et 25 ans, elle croît ensuite lentement de 25 à 45 ans, puis plus rapidement, atteignant son maximum pour la tranche d'âge de plus de 75 ans.

Schema 1


Nombre de malades
28
27
26
25
24
23
22
21
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
22
19
26
16
23
23
11
1
2
3
4
5
6
7
15 à 24
25 à 34
35 à 44
45 à 54
55 à 64
65 à 74
> 75
tranches d'âge par an

b.- Quelle est la répartition des hommes et des femmes dans ces tranches d'âge de 10 ans ?

Les schémas 2 et 3 mettent en évidence une prédominance de femmes dans les catégories 5 et 6, c'est-à-dire entre 55 et 75 ans, et une prédominance des hommes dans les 3 premières tranches, c'est-à-dire de 15 à 45 ans.

Dans ce tableau, les mêmes tranches d'âge : 45 à 75 ans et 15 à 45 ans, sont considérées selon le sexe :

	15 à 45 ans	55 à 75 ans
- Hommes	58 %	22 %
- Femmes	35 %	46 %

Cette prédominance féminine des L.A. dans le sexe féminin à partir de 55 ans correspond à la "flèche ménopausique", sur laquelle L. REVOL et Coll. (98) ont attiré l'attention.

Ces différences disparaissent lorsqu'on considère la totalité des malades.

a.- Les 127 malades dont le type cytologique a pu être étudié avec certitude se classent ainsi :

- 25 leucoses aiguës lymphoblastiques	soit 19,5 %
- 95 leucoses aiguës myéloblastiques (parmi lesquelles sont incluses les myélomonocytaires et les promyélocytaires sur lesquelles plusieurs études ont été faites récemment)(14, 76, 51, 113).	soit 75 %
- 2 leucoses aiguës indifférenciées	soit 1,5 %
- 5 érythro-leucoses	soit 4 %

Dans d'autres publications, nous relevons les résultats suivants :

		Nombre de cas	L.A.L. (1)	L.A.M. (1)	Ind.	E.L.
ADULTES	TIVEY (108) 1954	74	17,6%			
	FREI & Coll.(43) 1961	124	18,5%	81,5%		
	BOGGS & Coll.(21) 1962	160	20,5%	79,5%		
	WITTS & Coll.(112) 1963	108	17,6%	79,6%	2,8%	
	ELLISON (42) 1964	246	11 %	76 %	10 %	3 %
	Série personnelle	127	19,5%	75 %	1,5%	4 %
ADULTES & ENFANTS	Pr.J.BERNARD & Coll.(17) 1964	256	53 %	47 %		
	BOGGS & Coll.(21) 1962	322	55 %	45 %		
ENFANTS	BOGGS & Coll.(21) 1962	162	89,5%	10,5%		

Nous pouvons constater que :

1.- chez l'adulte :

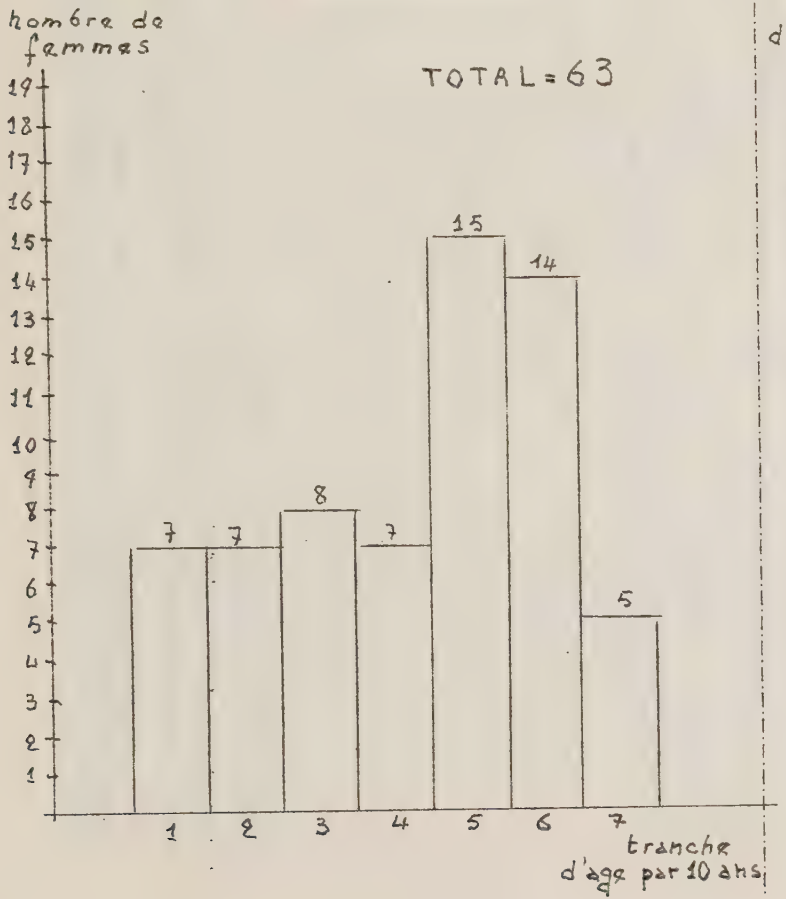
Les L.A.L. représentent seulement entre 15 et 20 % de la totalité, les L.A.M. sont donc en majorité.

2.- chez l'enfant :

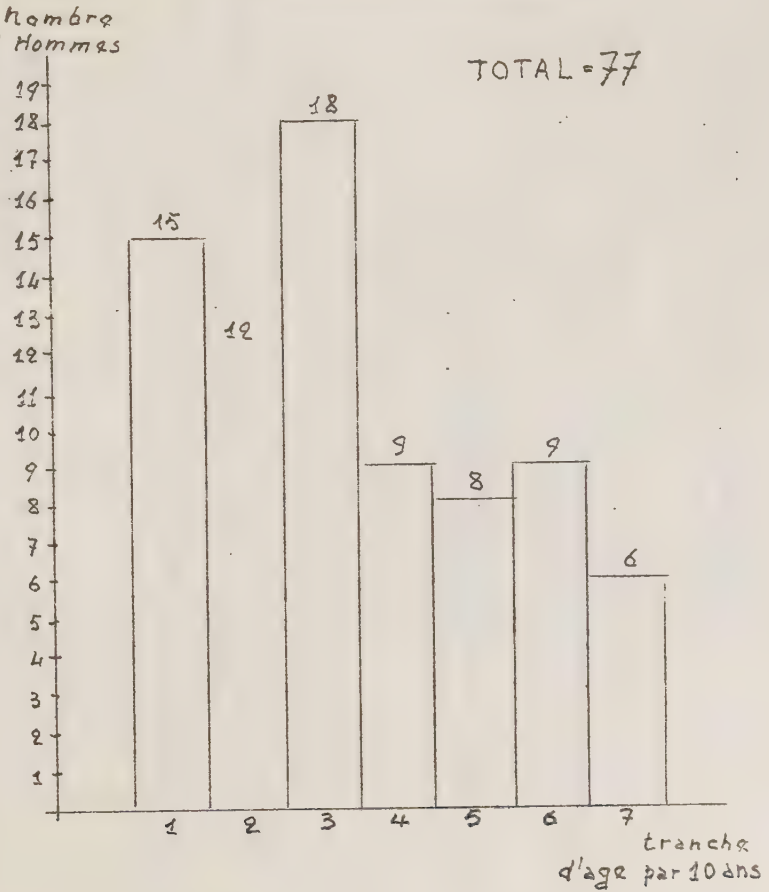
l'inverse se rencontre : les L.A.L. représentent 80 % des effectifs .

(1) - L.A.L. = leucose aiguë lymphoblastique
- L.A.M. = leucose aiguë myéloblastique

Schema 2



Schema 3



b.- A quel âge se fait la transition ?

Ce schéma permet de situer approximativement l'âge de transition entre 15 et 20 ans.

Nombre de cas	L.A.L.	L.A.M.	âge
87	80%	20%	< 10
69	55%	45%	10 à 19
27	30%	70%	20 à 29
72	27%	73%	> 30

Publication du Professeur J. BERNARD & Coll. (17)

âge	L.A.L.	L.A.M.	Nombre de cas	
				enf.
15 à 24	43%	57%	21	adult.
25 à 34	17%	83%	18	
35 à 74	17%	83%	78	
> 75	0	100%	8	

Série personnelle

En effet, dans la publication du Professeur J. BERNARD :

- chez les enfants de moins de 10 ans, nous trouvons :

  . 80 % de L.A.L. et
  . 20 % de L.A.M.

  pourcentage attendu à cet âge.

- chez les adultes de plus de 20 ans, on observe :

  . 30 % de L.A.L. et
  . 70 % de L.A.M.

  pourcentages semblables à ceux de notre série à partir de l'âge de 25 ans.

Par contre, dans les tranches d'âges intermédiaires entre 10 et 25 ans :

dans la publication du Professeur J. BERNARD :

- de 10 à 19 ans, il existe :

  . 55 % de L.A.L. et
  . 45 % de L.A.M.

dans notre série

- de 15 à 24 ans, il existe :

  . 43 % de L.A.L. et
  . 57 % de L.A.M.

Donc, approximativement, nous pouvons situer la transition (égalité de pourcentage entre les deux types cytologiques) entre 15 et 20 ans. Elle se fait de manière très progressive.

c.- Après l'âge de 25 ans et dans toutes les tranches d'âges suivantes , jusqu'à 75 ans, nous constatons :

. entre 15 et 20 % de L.A.L.

. entre 80 et 85 % de L.A.M.

Après 75 ans : aucune L.A.L. n'est observée

(Schémas 4 et 5)

Dans les publications englobant enfants et adultes, on constate une répartition intermédiaire des L.A.L. et L.A.M.

Dans la publication du Professeur J. BERNARD & Coll. (17)

- sur 256 adultes et enfants :
  . 53 % de L.A.L.
  . 47 % de L.A.M.

Dans la publication de BOGGS & Coll. (21)

- sur 322 adultes et enfants :
  . 55 % de L.A.L.
  . 45 % de L.A.M.

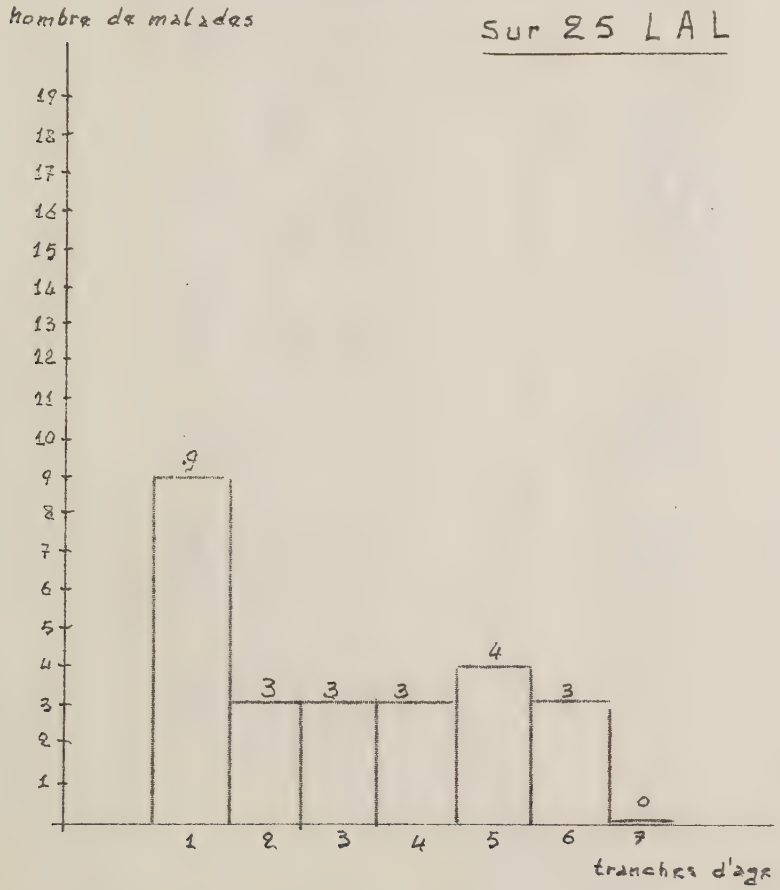
En conclusion : nous pouvons retenir

- la prédominance des L.A.L. chez l'enfant ;
- la prédominance des L.A.M. chez l'adulte ;
- la transition probable et progressive entre 15 et 20 ans.

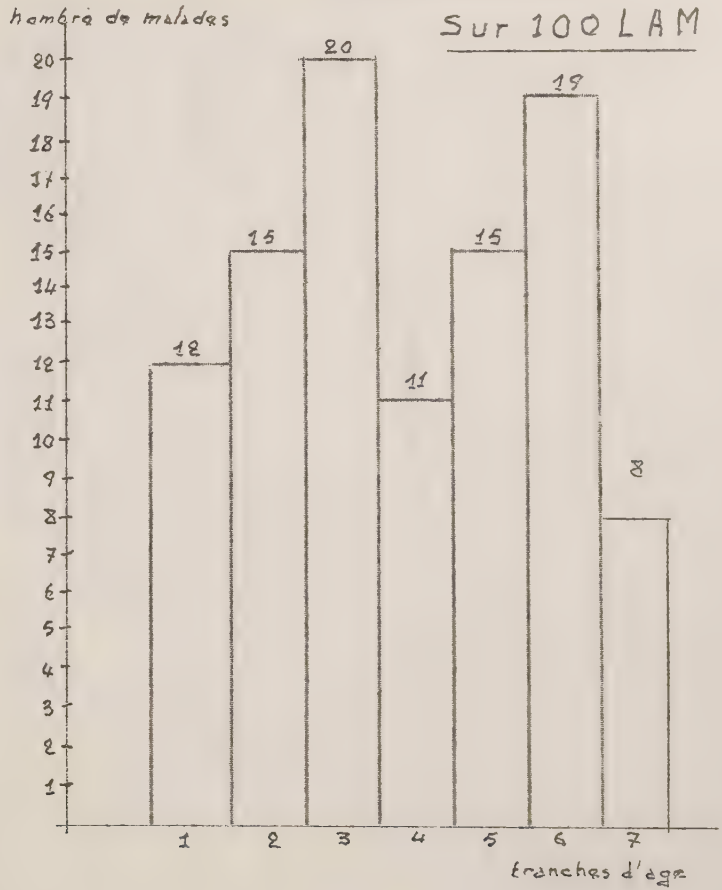
d.- Quelle est la relation sexe-type cytologique ?

Dans notre étude, nous constatons que le pourcentage de femmes est plus important parmi les L.A.L. que parmi les L.A.M. Le tableau suivant résume les faits :

Schema 4



Schema 5



	L.A.L.	L.A.M.	Total
	25	100	125
Femmes	60 %	37 %	42 %
Hommes	40 %	63 %	58 %

Mais cette différence observée n'est pas significative.

Dans les séries comprenant enfants et adultes, nous ne retrouvons aucune différence : le pourcentage de sujets du sexe masculin est à peu près le même, quel que soit le type cytologique.

Malades du sexe masculin	L.A.L.	L.A.M.
Publication du Prof. J. BERNARD (17)	135 53 %	121 55 %
Publication de BOGGS (21)	178 57 %	144 61 %

ETUDE
DE LA DURÉE
D'ÉVOLUTION TOTALE

L'étude de la survie des malades de notre série a été faite de la manière suivante :

1.- Nous avons pris comme point de départ de la maladie le premier symptôme directement imputable à celle-ci, retrouvé à l'interrogatoire.

Les durées d'évolution considérées ici commencent à cette première manifestation :

- dans un certain nombre de cas, le premier signe net dû à la leucose aiguë a été difficile à individualiser. Autant un syndrôme hémorragique ou une angine sont facilement repérables, autant peut-on hésiter sur la valeur d'une asthénie ancienne sans caractère précis. Nous n'avons retenu ici que les symptômes qui nous ont paru indiscutables,

- d'autre part, plusieurs leucoses aiguës ont été découvertes par hasard, l'examen sanguin étant systématique ou fortuit ;

- le temps écoulé entre ce premier symptôme et le diagnostic est parfois lui-même sujet d'imprécision. En fait, il ne s'agit que de variations limitées.

Dans de nombreuses études récentes de leucoses aiguës, le début de l'évolution est compté à partir du jour du diagnostic. La date est évidemment plus précise, mais ne donne pas l'idée de la durée réelle de la maladie.

Ainsi, définie, notre durée d'évolution est comptée en mois. Un certain nombre de malades décédés en dehors du service ont dû être éliminés, en raison de l'inconnue de la date du décès.

2.- La courbe de durée d'évolution est établie ainsi :

- en ordonnée : le pourcentage de malades vivants de 100 % à 0 ;
- en abcisse : le temps en mois de 0 à 31 mois.

(il existe une rupture dans l'axe des abcisses entre 15 et 22 mois : aucun malade n'ayant eu une évolution totale comprise entre ces 2 points : cette rupture se retrouvera dans toutes les courbes utilisant cette abcisse).

Cette étude porte sur 121 cas.

En effet : . de 18 malades, nous ne connaissons pas la durée d'évolution avec précision ;

. 1 malade a eu une évolution très longue et nous ne l'intégrons pas dans cette courbe (courbe n° 1)

Cette première courbe de survie sur 121 malades, objective l'extrême malignité de la maladie :

- 50 % des malades étudiés sont morts au bout de 4 mois d'évolution totale ;
- 25 % sont encore vivants au septième mois d'évolution ;
- il n'en reste que 10 % au bout de 11 mois ;
- 7 malades sur 121 ont une évolution de plus de 22 mois.

Au-dessus de la courbe, nous avons représenté, avec la même abcisse, le nombre de malades décédés au cours de chaque mois.

- ainsi, 16 malades ont vécu 1 mois ou moins d'1 mois entre le premier symptôme et le décès.

En conclusion :

Même si une survie relativement prolongée peut être observée dans certains cas, la moitié des malades ne vivent que 4 mois après leur premier symptôme.

3.- Nous superposons à cette première courbe la même étude faite en tenant compte du type cytologique :

- sur 111 cas, se répartissant en . 24 L.A.L.
  . 87 L.A.M.

-courbe n° 2 -

	L.A.L.	L.A.M.
au bout de 5 mois, il reste (en % de malades vivants)	54 %	33 %
au bout de 9 mois	13 %	16 %
50 % des malades sont vivants au bout de	5,2 m.	3,7 m.
10 % des malades	9,5 m.	11 m.

Ce tableau résume les données observées.

Ainsi, on peut constater que les L.A.L. ont une évolution immédiate plus favorable que les L.A.M. La différence des médianes d'évolution dans les deux types cytologiques le met en évidence. Mais, à partir du 6ème mois, l'inverse est constaté. Tous les malades, sauf un, ayant une évolution relativement prolongée, appartiennent aux myéloblastiques.

De même que pour la courbe 1, nous avons représenté graphiquement le nombre de cas de chaque type cytologique décédés par mois.

Deux leucoses aiguës indifférenciées (non portées sur la courbe n° 2) sont indiquées ici ; leur maladie a évolué en 2 mois.

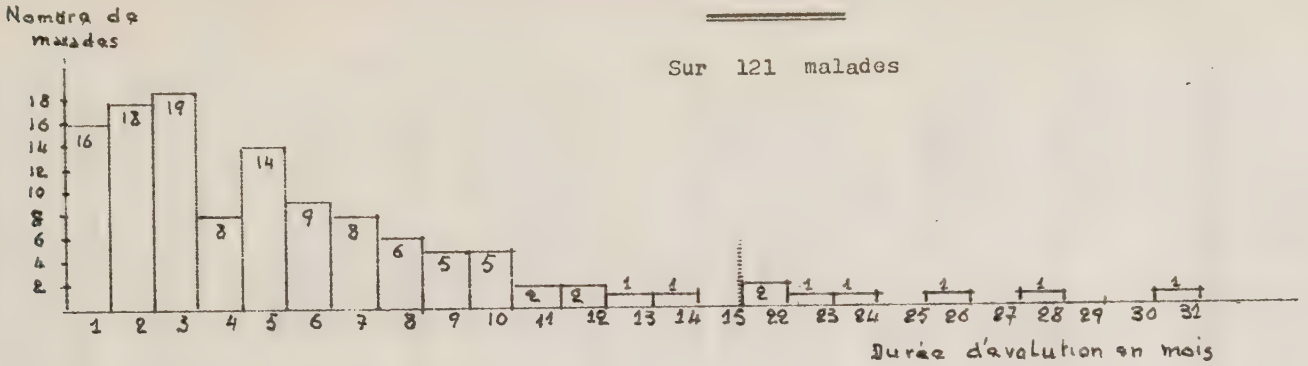
4.- CALCUL DE LA MOYENNE ET DE LA MEDIANE D'EVOLUTION :

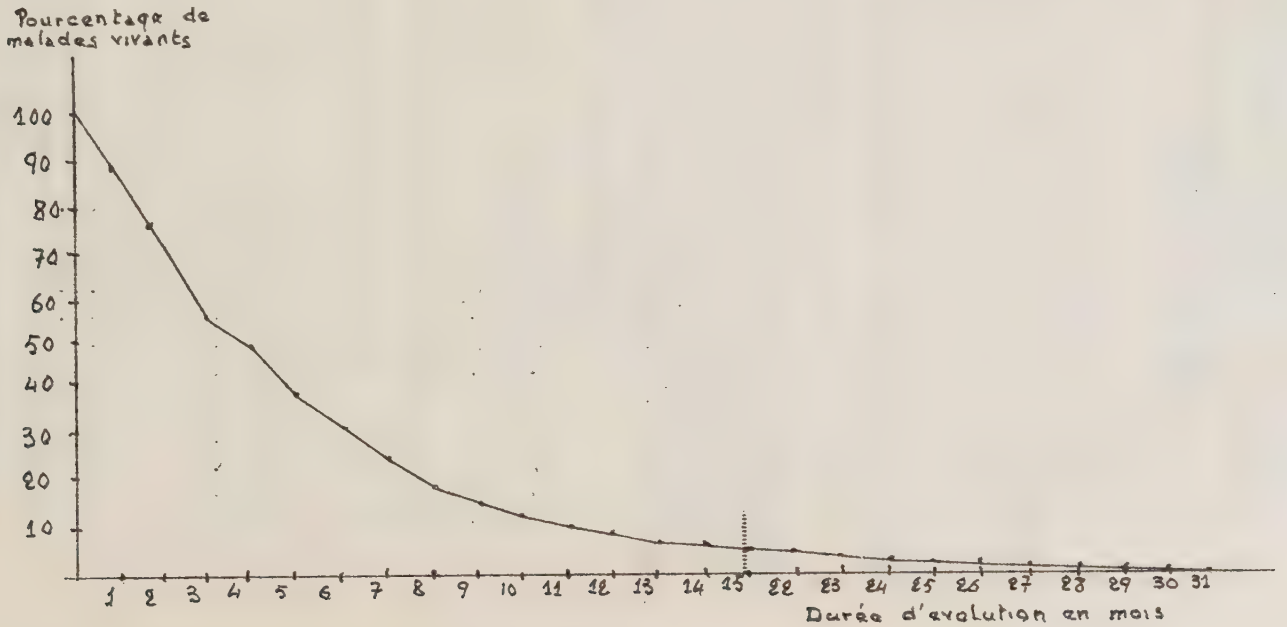
- La moyenne d'évolution des 122 malades, comptée du premier signe jusqu'au décès, est de 6 mois.

  La médiane est de 4 mois.

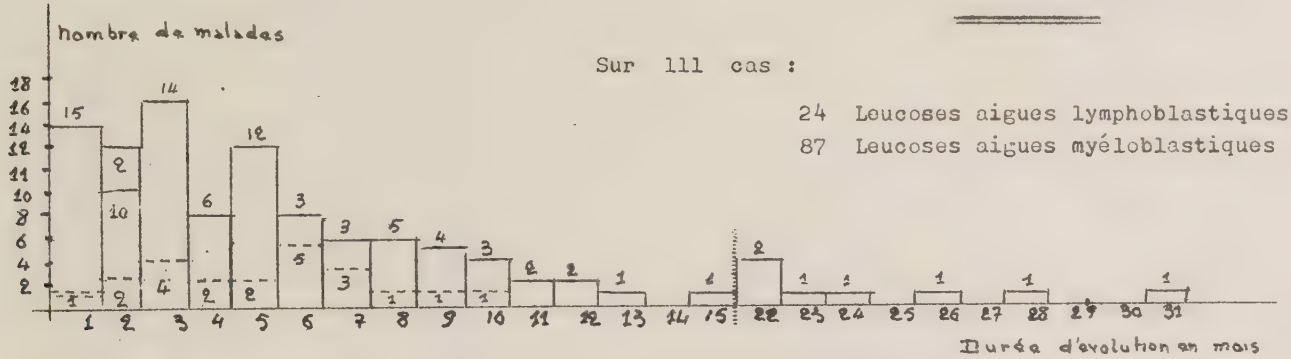
COURBE 1

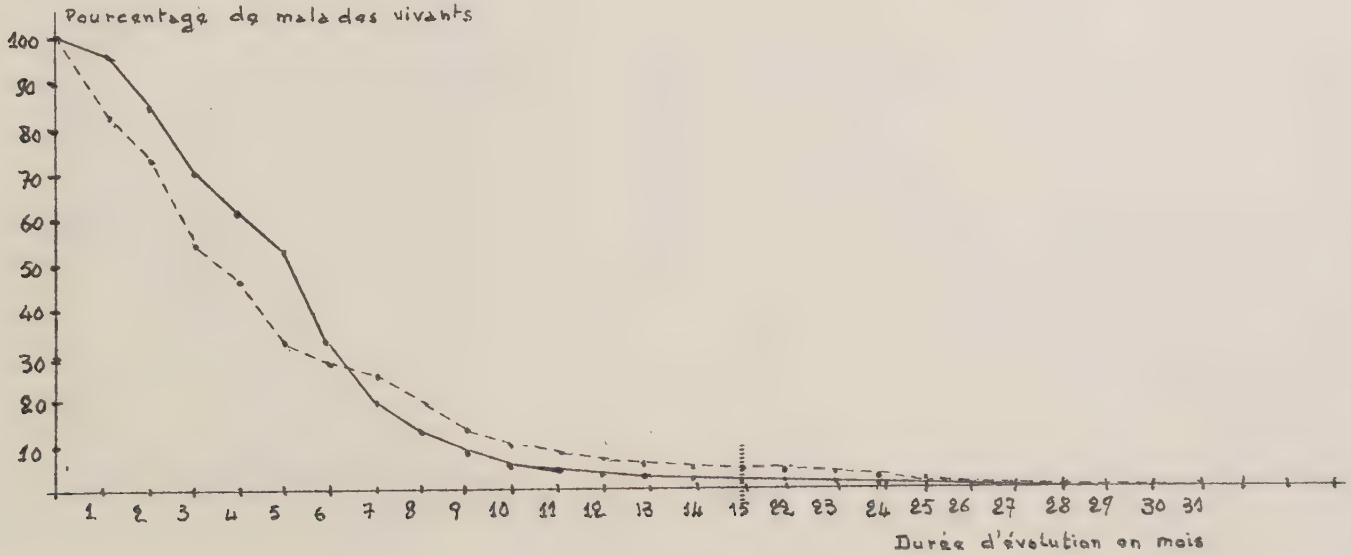
Sur 121 malades





COURBE 2


Nombre de malades
Sur 111 cas :
24 Leucoses aigues lymphoblastiques
87 Leucoses aigues myéloblastiques
Durée d'évolution en mois


Pourcentage de malades vivants
Durée d'évolution en mois

- En considérant le type cytologique auquel appartiennent les malades, on a les chiffres suivants :

  • pour les L.A.L. = moyenne : 6,2 mois
  = médiane : 5,2 mois

  • pour les L.A.M. = moyenne : 6,2 mois
  = médiane : 3,7 mois

  • les 2 L.A. indifférenciées ont une moyenne de 1,7 mois.

- Le tableau suivant met en évidence les données retrouvées dans les publications rapportant un nombre important de cas

(tableau 1)

TABLEAU N° 1		L.A.L.	L.A.M.	TRAITEMENT	Nombre de cas	Age
J. BERNARD et Coll. 1964 (17)	Moy	11,6m	4,3m	Prednisone et Amethopherine puis 6 Mercaptopurine	135 LAL	Adultes et Enfants
	Med	(2) 9,2m	2,5m			
ELLISON (42) 1964	Med	(1) 7,5 m (2) 5 m		Pas de précision	246	Adultes
BOGGS (21) et Coll. 1962	Med	(2) 7 m		L.A.L. - Prednisone et 6 Mercaptopurine	145	Enfants
	Med	(2) 5 m		- Prednisone et Amethopterine	33	Adultes
	Med		3 à 4 m (2)	L.A.M. 6 Mercaptopurine	144	Enfants et Adultes
FREI 1961 (45)	Med	(2) 4 m	2,5 m	6 Mercaptopurine Amethopterine	124	Adultes
DHERS (36) 1959	Moy	(1) 5 m	4 m	Tous traitements	231	Enfants et Adultes
	Moy	(2) 4 m	2 m			
TIVEY (108) 1954	Med	(2) 1,7 m		non traités	179	Adultes
BURCHENAL (29) 1953	Med	(1) 8,9m		sans 6 Mercaptop.	154	Enfants
	Med	(1) 11,5m		avec 6 Mercaptop.	100	Enfants
Série Personnelle	Moy	(1) 6,2m	6,2 m	6 Mercaptopurine + Prednisone	122	Adultes
	Med	(1) 5,2m	3,7 m			
	Med	(1) 4 m (2) 2,75 m				

(1) - Durée d'évolution calculée à partir du premier symptôme

(2) - Durée d'évolution calculée à partir du diagnostic

SIGNES REVELATEURS

Sous cette appellation, sont réunis tous les symptômes initiaux retrouvés par l'interrogatoire et imputables, de manière certaine, à la leucose aiguë. De nombreuses fois, cette recherche n'a pas posé de problèmes lorsque les signes sont francs et l'interrogatoire précis. Malheureusement, ce n'est pas toujours le cas et les difficultés d'appréciation sont nombreuses.

Nous n'avons pas tenu compte des symptômes vagues, anciens et non caractéristiques.

C'est à partir de ces signes cliniques initiaux reconnus avec le maximum de précision que la durée d'évolution de la maladie a été notée.

L'étude du délai qui sépare le début clinique du diagnostic et donc du traitement est faite dans le chapître suivant/

A.- PAR ORDRE DE FRÉQUENCE,

LES SIGNES RÉVÉLATEURS SONT :

1.- SIGNES HEMORRAGIQUES :

- dans 45 cas sur 140 soit 32 % des cas.

Ces signes groupent :

= purpura (pétéchies et ecchymoses)

= hémorragies depuis l'épistaxis de petite abondance jusqu'aux hémorragies viscérales graves.

. dans 19 cas , soit 14 % : purpura

. dans 26 cas , soit 18 % : hémorragies.

Le type cytologique auquel appartiennent ces malades ne modifie en rien la fréquence de survenue de ces hémorragies.

- en effet : 20 % des L.A.L.
24 % des L.A.M. inaugurent leur maladie de cette manière.

2.- Dans un nombre presqu'égal de cas, la maladie s'est manifestée par une altération de l'état général :

- 44 cas sur 140 soit 31 % des cas.

Ce terme englobe, non seulement l'asthénie, si banale et si fréquente, mais un amaigrissement, une anorexie suffisant pour amener le malade à s'inquiéter et à consulter un médecin.

Cette altération de l'état général est beaucoup plus fréquemment rencontrée dans les débuts des L.A.L. (44 % des cas) que dans les débuts des L.A.M. (25 % des cas).

3.- Dans un nombre encore important de cas : 37, soit 26 %, une infection a marqué le début :

- soit infection bucco-nasale : 24 cas soit 17 %
- soit infections diverses, plus rares : 13 cas soit 9 %
  - pulmonaire,
  - urinaire,
  - veineuse.

Les L.A.M. débuteraient plus volontiers leur maladie par une infection que les L.A.L. : la différence n'est cependant pas importante : 28 % contre 18 %.

4.- Des signes cliniques d'anémie : pâleur, dyspnée, palpitations ont été notés dans 32 cas , soit 23 % des cas (indépendamment des signes d'altération de l'état général).

Ces manifestations se rencontrent avec un pourcentage voisin dans les L.A.M. et les L...L. (20 et 26 %).

5.- Une localisation leucosique (adénopathie, douleur de l'hypocondre gauche, élément cutané spécifique) a attiré l'attention du malade dans 19 cas, soit 13,5 %.

Parmi les malades atteints de L.A.L., 24 % ont une localisation de L.A. comme premier symptôme, il n'y en a que 14 % dans les L.A.M.

Sous cette appellation, sont réunis tous les symptômes initiaux retrouvés par l'interrogatoire et imputables, de manière certaine, à la leucose aiguë. De nombreuses fois, cette recherche n'a pas posé de problèmes lorsque les signes sont francs et l'interrogatoire précis. Malheureusement, ce n'est pas toujours le cas et les difficultés d'appréciation sont nombreuses.

Nous n'avons pas tenu compte des symptômes vagues, anciens et non caractéristiques.

C'est à partir de ces signes cliniques initiaux reconnus avec le maximum de précision que la durée d'évolution de la maladie a été notée.

L'étude du délai qui sépare le début clinique du diagnostic et donc du traitement est faite dans le chapître suivant.

A.- PAR ORDRE DE FRÉQUENCE,

LES SIGNES RÉVÉLATEURS SONT :

1.- SIGNES HEMORRAGIQUES :

- dans 45 cas sur 140 soit 32 % des cas.

Ces signes groupent :

= purpura (pétéchies et ecchymoses)

= hémorragies depuis l'épistaxis de petite abondance jusqu'aux hémorragies viscérales graves.

. dans 19 cas , soit 14 % : purpura

. dans 26 cas , soit 18 % : hémorragies.

Le type cytologique auquel appartiennent ces malades ne modifie en rien la fréquence de survenue de ces hémorragies.

- en effet : 20 % des L.A.L.
24 % des L.A.M. inaugurent leur maladie de cette manière.

2.- Dans un nombre presqu'égal de cas, la maladie s'est manifestée par une altération de l'état général :

- 44 cas sur 140 soit 31 % des cas.

Ce terme englobe, non seulement l'asthénie, si banale et si fréquente, mais un amaigrissement, une anorexie suffisant pour amener le malade à s'inquiéter et à consulter un médecin.

Cette altération de l'état général est beaucoup plus fréquemment rencontrée dans les débuts des L.A.L. (44 % des cas) que dans les débuts des L.A.M. (25 % des cas).

3.- Dans un nombre encore important de cas : 37, soit 26 %, une infection a marqué le début :

- soit infection bucco-nasale : 24 cas soit 17 %
- soit infections diverses, plus rares : 13 cas soit 9 %
  - pulmonaire,
  - urinaire,
  - veineuse.

Les L.A.M. débuteraient plus volontiers leur maladie par une infection que les L.A.L. : la différence n'est cependant pas importante : 28 % contre 18 %.

4.- Des signes cliniques d'anémie : pâleur, dyspnée, palpitations ont été notés dans 32 cas , soit 23 % des cas (indépendamment des signes d'altération de l'état général).

Ces manifestations se rencontrent avec un pourcentage voisin dans les L.A.M. et les L.A.L. (20 et 26 %).

5.- Une localisation leucosique (adénopathie, douleur de l'hypocondre gauche, élément cutané spécifique) a attiré l'attention du malade dans 19 cas, soit 13,5 %.

Parmi les malades atteints de L.A.L., 24 % ont une localisation de L.A. comme premier symptôme, il n'y en a que 14 % dans les L.A.M.

6.- Des douleurs osseuses se sont manifestées comme premier épisode significatif dans : 19 cas soit 13,5 % du total des malades.

Cette symptomatologie se retrouve plus fréquemment dans les L.A.M. (14 %) que dans les L.A.L. (8 %).

7.- Une pyrexie isolée et inexpliquée a pu amener à faire le diagnostic de la maladie dans : 13 cas, soit 9 %.

plus fréquemment dans les L.A.L. (16 %)
que dans les L.A.M. (7 %).

Naturellement, de nombreux malades ont commencé leur maladie par la coexistence de plusieurs symptômes.

B.- DANS SIX CAS LA LEUCOSE AIGUË

a été découverte alors qu'on ne s'attendait pas à une anomalie hématologique :

- dans un cas, l'hémogramme était fait lors d'une hospitalisation chirurgicale pour un syndrôme douloureux abdominal évoquant une appendicite ;
- dans un autre cas, la numération-formule sanguine faisait partie de la surveillance d'un ancien tuberculeux pulmonaire ;
- dans quatre autres cas, l'examen sanguin était systématique ou fait par hasard

C.- ENFIN UNE PÉRIODE PLUS OU MOINS LONGUE DE LEUCOPÉNIE

associée parfois à une neutropénie et une anémie a précédé le diagnostic de leucose aiguë.

- LE CAS LE PLUS TYPIQUE est représenté par cette observation :

Observation n° 66 : COF ... Georges, 28 ans -

- Le premier hémogramme pathologique est fait au cours d'une pneumopathie virale :

• hématies : 4.360.000 par mm3

• leucocytes : 2.000 par mm3
avec 20 % de polynucléaires neutrophiles

- d'autres examens faits au décours objectivent la persistance de cette anomalie.

Une ponction sternale ne montre pas de formes anormales,

• mais une granulopoïèse bloquée au stade myélocytaire (seulement 6 % de polynucléaires neutrophiles)

• 90 % de lymphocytes,

• une érythropoïèse normale.

- Un mois après le premier hémogramme, le malade vient consulter dans le service à cause de la persistance de cette leuconeutropénie :

• il ne présente aucun signe fonctionnel ,

• à l'examen clinique : la rate est modérément augmentée de volume ;

• à l'examen hématologique :
= les leucocytes sont toujours diminués à 2.000 mar mm3 avec 19 % de polynucléaires neutrophiles,
= les hématies et les plaquettes restent à des chiffres normaux.

- Cet état persiste inchangé pendant 2 mois jusqu'au moment où le malade commence à se plaindre d'asthénie, de palpitations, pâlit et maigrit.

La splénomégalie est identique.

Par contre,

• l'examen hématologique permet le diagnostic :
= hématies 3.600.000
= leucocytes 1.500
avec 28 % de polynucléaires neutrophiles
30 % de myéloblastes

• la ponction sternale confirme cet envahissement leucoblastique : 5[illegible] % de myéloblastes.

En conclusion :

Chez un homme de 28 ans, une leuconeutropénie est découverte lors d'un épisode fébrile probablement viral et banal. Il n'existe alors ni anémie, ni thrombopénie et la ponction sternale montre seulement un blocage. Trois mois plus tard, apparaît l'envahissement leucoblastique sanguin et médullaire.

CINQ AUTRES MALADES ont inauguré leur maladie d'une manière analogue.

- la durée de la période "pré-leucosique" est variable :
  - 4 fois entre 3 et 6 mois,
  - 1 fois de 2 ans.
- L'anomalie hématologique initiale comportait :
  - 4 fois sur 5 une anémie de 3 à 4 millions,
  - dans tous les cas, une leucopénie de 2.000 à 4.400 ;
  - 3 fois une neutropénie (d'emblée : 1 fois seulement).
- Le tableau clinique ne comportait guère que des signes généraux ; chez un malade cependant fut noté un purpura fugace (sans thrombopénie), puis à deux reprises, un épisode de fibrinolyse.
- Ces 5 malades sont des L.A.M., dont un promyélocytaire (observation avec fibrinolyse).
- L'évolution de la maladie après le diagnostic de L.A. a été très variable :
  - la plus courte est de 15 jours ;
  - la plus longue de 48 mois (c'est l'évolution totale la plus prolongée).

De tels faits sont connus depuis longtemps et ont été analysés par B. DREYFUS et M. BESSIS (38) , par J. BERNARD et M. BOIRON (7) en 1954; BOGGS (21) en 1962, sur 322 cas de leucose aiguë, rapporte 21 cas d'"état pré-leucémique" :

- leur durée est très variable ;

- il s'agit toujours de L.A. myéloblastique ou monocytaire, jamais de lymphoblastique ;
- il s'agit = soit d'une anémie isolée,
  = soit d'une anémie avec leucopénie (le chiffre de polynucléaires neutrophiles étant variable)
- la thrombopénie est rare ;
- ces malades ne diffèrent guère de tous les autres, notamment pour la durée d'évolution après le diagnostic.

Plus récemment, enfin, G. MARCHAL et G. DUHAMEL (74) puis G. MARCHAL, G. DUHAMEL et G. BILSKI (75) , en 1963, W. DAMESHEK (34) en 1964, ont aussi analysé le problème.

Il semble encore difficile aujourd'hui de trancher entre les hypothèses possibles reliant l'état aplasique et la leucémie aiguë secondairement reconnue.

ETUDE
DE LA PERIODE ECOULEE
ENTRE
L'APPARITION
DU PREMIER SYMPTOME
ET
LE DIAGNOSTIC

La question posée est la suivante : l'évolution traitée des malades dont le diagnostic a été fait précocement est-elle plus satisfaisante que celle des malades dont le diagnostic a été tardif ?

1.- Pour cela, nous avons partagé en 3 groupes les 118 malades pour lesquels nous connaissons la durée de la période écoulée entre l'apparition du premier symptôme et le diagnostic (dite période pré-thérapeutique).

a.- durée inférieure à 1 mois =

71 cas, soit 60 % ;

b.- durée comprise entre 1 et 3 mois =

31 cas, soit 26 % :

c.- durée supérieure à 3 mois =

16 cas, soit 14 %.

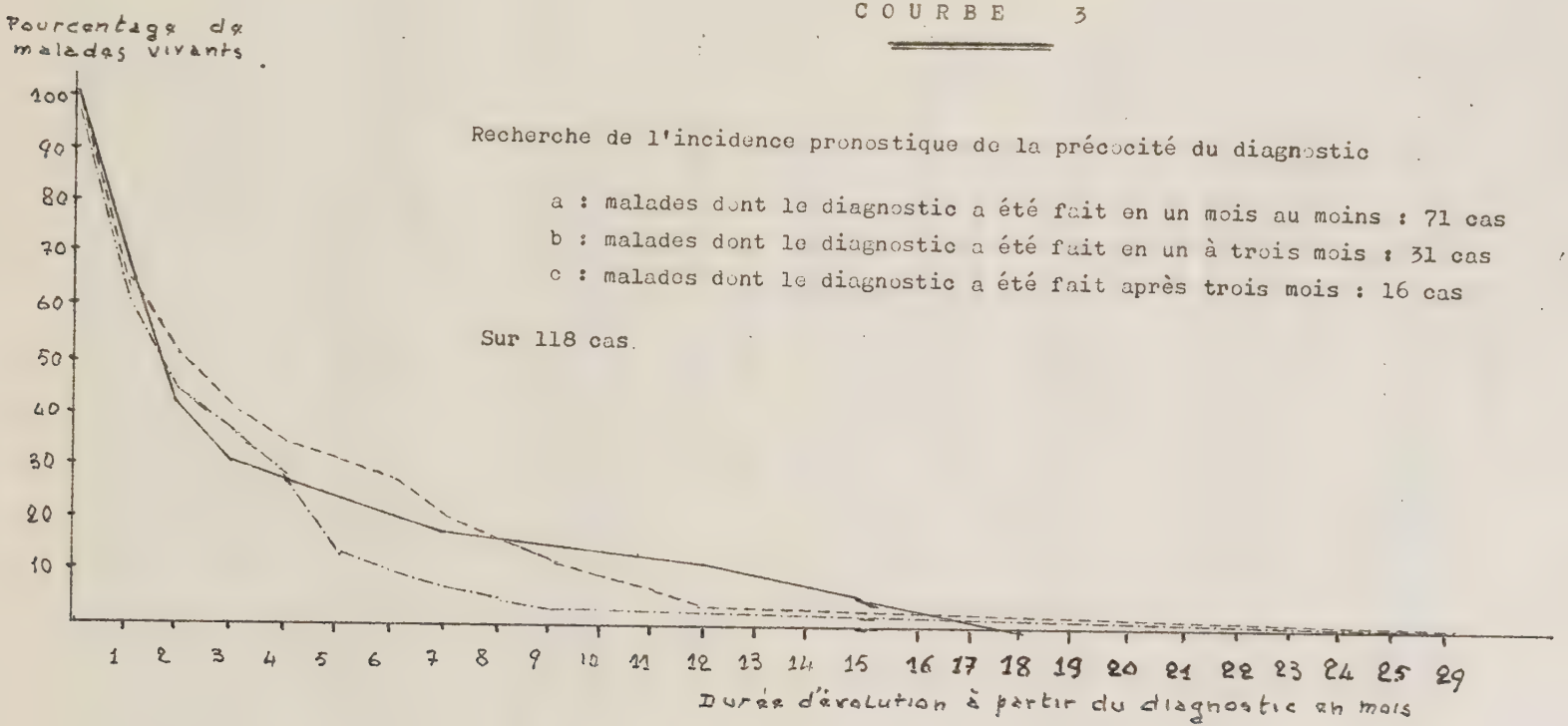
Ainsi, dans plus de la moitié des cas, le diagnostic est porté moins d'un mois après l'apparition du premier symptôme présumé.

2.- Nous avons cherché à savoir s'il existait un rapport entre la durée d'évolution à partir du moment où le diagnostic est établi (et le traitement instauré) et la durée de la période pré-thérapeutique.

Pour ce faire, nous avons dressé pour chaque catégorie : a, b, c, la courbe de la survie en fonction de la durée de l'évolution comptée à partir de la mise en route du traitement

(courbe n° 3)

COURBE 3



Recherche de l'incidence pronostique de la précocité du diagnostic

a : malades dont le diagnostic a été fait en un mois au moins : 71 cas
b : malades dont le diagnostic a été fait en un à trois mois : 31 cas
c : malades dont le diagnostic a été fait après trois mois : 16 cas

Sur 118 cas.

Ainsi, la similitude des courbes indique clairement que la précocité du diagnostic et, par conséquent , du traitement, ne modifie pas la durée traitée de la maladie.

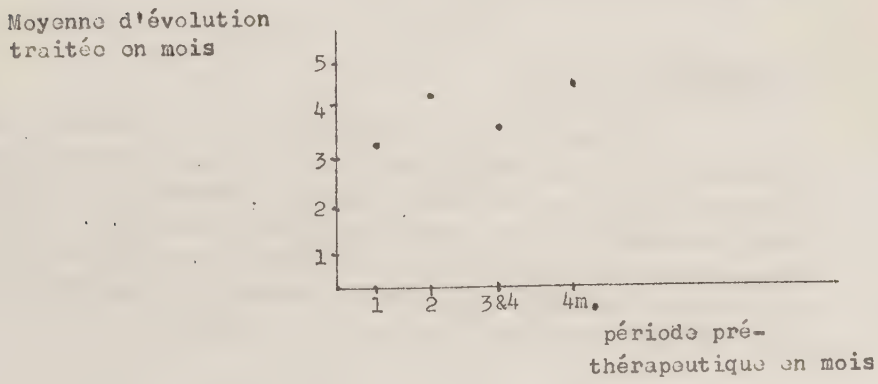
3.- Le problème a encore été étudié de deux autres façons :

- d'une part, en calculant la durée moyenne de l'évolution comptée à partir de la mise en route du traitement pour les malades dont la période pré-thérapeutique a duré :

  = 1 mois
  = de 2 à 4 mois
  = plus de 4 mois.

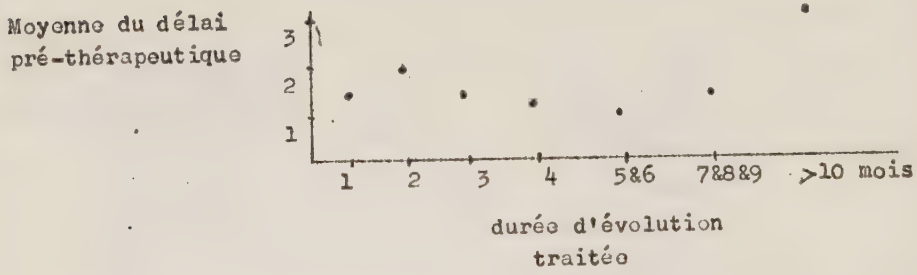
Les résultats sont résumés dans ce tableau et ce schéma :

Période pré-thérapeutique	Nombre de cas	Moyenne de l'évolution traitée
1 mois	71	3,2 m.
2 mois	25	4,2 m.
3 et 4 mois	12	3,5 m.
plus de 4 mois	10	4,5 m.



- d'autre part, en calculant pour une durée d'évolution traitée (soit 1m., 2m., 3m., 4m., de 4 à 6m., de 6 à 9m. et plus de 10 mois), la durée moyenne de la période pré-thérapeutique, les résultats sont les suivants :

Evolution traitée	Nombre de cas	Moyenne du délai pré-thérapeutique
1 m.	43	1,6 m.
2 m.	20	2 m.
3 m.	11	1,6 m.
4 m.	11	1,3 m.
5 et 6 m.	11	1 m.



Ces deux nouvelles façons d'aborder le problème ne permettent pas de conclure dans un sens ou dans l'autre.

EN CONCLUSION :

La précocité du diagnostic et de la mise en route du traitement n'allonge pas la durée de l'évolution traitée des malades. Nous ne pouvons donc mettre en évidence ici l'intérêt d'un diagnostic précoce. Toutefois, nous ne retrouvons pas non plus la conclusion paradoxale que souligne R.R. ELLISON (42) pour qui l'évolution est plus favorable lorsque le diagnostic est plus éloigné du premier symptôme de la maladie.

4.-Cette période pré-thérapeutique est en moyenne de 51 jours pour la totalité des malades étudiés ; la médiane étant de 37 jours.

Une différence notable est retrouvée selon le type cytologique considéré.

En effet :

- pour les L.A.L., cette période dure en moyenne 31 jours ;
- pour les L.A.M., elle est de 57 jours.

De plus, une période pré-thérapeutique supérieure ou égale à 3 mois est constatée dans 22 % des L.A.M.

BOGGS (21) signale le même fait :

- le diagnostic des L.A.L. est fait dans un délai plus bref que celui des L.A.M.

ANALYSE DES SIGNES CLINIQUES PRESENTS AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

Le tableau clinique des leucoses aiguës au moment du diagnostic est assez variable chez l'adulte et c'est de façon schématique que nous avons regroupé les 136 cas observés dans le service suivant quatre rubriques : les signes généraux, tels que fièvre, asthénie sont constants au premier examen.

1.- EXISTENCE D'UN SYNDROME HEMORRAGIQUE :

Il est retrouvé dans 88 cas, soit | 65 % |

- le syndrome purpirique rend compte de la majorité : 57 % -78 cas)

- les autres hémorragies sont plus rares :

  . hémorragies rétiniennes retrouvées au fond d'oeil (14 cas)

  . hémorragies bucco-nasales : 20 % des cas (28 cas)

  . hémorragies viscérales : 9 % (12 cas)
  = digestives (6 fois)
  = génito-urinaires (7 fois),
  = broncho-pulmonaires (1 fois)

2.- EXISTENCE D'UN SYNDROME INFECTIEUX :

Il est noté dans 43 cas, soit | 32 % |

- la localisation infectieuse la plus fréquente est bucco-pharyngée dans 18% des cas = 25 cas.

  Nombre de ces infections s'accompagnent d'hémorragies, tout spécialement les stomatites sévères (24) ;

- les autres infections sont plus rares : 14 % = 18 cas.

Il s'agit d'infection . pulmonaire : 6 cas
. cutanée : 4 cas
. urinaire : 3 cas
. neurologique 1 cas
. veineuse : 3 cas
. digestive : 1 cas
(anale)

Outre ces infections nous avons retrouvé 6 cas de mycose existant d'emblée.

3.- SIGNES CLINIQUES DE LOCALISATION LEUCOSIQUE :

Ils sont retrouvés globalement chez 79 malades, soit 58 % des cas.

a.- Le plus souvent, il s'agit, bien entendu, d'atteinte des organes hématopoïétiques :

- atteinte ganglionnaire : 45 cas, soit 33 % des cas ;
- splénomégalie : 47 cas, soit 34 %
- hépatomégalie : 20 cas, soit 15 %
- localisations osseuses : 3 cas avec signes radiologiques.

b.- Il est nettement plus rare d'observer d'emblée une localisation extra-hématopoïétique :

- localisation cutanée : 7 cas ;
- localisation neurologique : 2 cas, avec présence de leucoblastes dans le liquide de ponction lombaire ;
- localisation amygdalienne : 2 cas ;
- glandes salivaires : 2 cas.

4.- Enfin, il n'y avait aucun signe pathologique à l'examen clinique (en dehors des signes généraux), dans 13 cas, soit 9,5 %

5.- De plus, 19 fois, au premier examen, les malades se plaignaient de douleurs osseuses.

Nous avons recherché si le type cytologique avait une influence sur cette répartition ; les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

	L.A.L. 24	L.A.M. 96
Signes hémorragiques	62 %	60 %
Signes infectieux	25 %	32 %
Localisation	75 %	53 %
Adénopathie	41 %	29 %
Splénomégalie	66 %	26 %
Hépatomégalie	16 %	14 %
Aucun signe objectif	8 %	10 %
Douleurs osseuses	17 %	13 %

La fréquence du syndrôme hémorragique est identique dans les deux lignées.

En revanche, il semble que les infections soient un peu plus fréquentes dans les L.A.M. et que les localisations s'observent plus souvent dans les L.A.L. (la différence la plus importante étant notée pour la splénomégalie : environ 1 fois sur 4 L.A.M. et 2 fois sur 3 L.A.L.).

Enfin, l'examen clinique n'a relevé aucun signe objectif imputable à la maladie :

. 2 fois dans les L.A.L. (8 % des cas) ;

.10 fois dans les L.A.M. (10 % des cas).

CONCLUSION :

L'existence d'un syndrôme hémorragique est l'anomalie la plus fréquente à l'examen lors du diagnostic : 2 fois sur 3 (le rapport entre le syndrôme hémorragique et la numération de plaquettes fait l'objet d'un chapître spécial).

Les infections sont fréquentes avant tout traitement par la prednisone.

Comme il est classique, l'envahissement des organes hématopoïétiques est plus fréquent dans les L.A.L. que dans les L.A.M.

Ces résultats sont comparés avec ceux de 3 publications dans lesquelles on relève :

- également le même pourcentage d'hémorragies quelque soit le type cytologique ;

- une plus grande fréquence de l'envahissement des organes hématopoïétiques dans les L.A.L.

(Tableau N° 2)

TABLEAU N° 2

		Total	L.A.L.	L.A.M.
Publication du Professeur J.BERNARD & Collaborateurs (17) 1964 256 cas	Présence d'hémorrag.	61 %	55 %	67 %
	Splénomég.	47 %	57 %	36 %
			P = 0,001	
	Adénopat.	49 %	58 %	39 %
			P = 0,01	
Publication de D.R. BOGGS (21) et Collaborateurs 1962 322 cas	Purpura	41 %	51 %	30 %
	autre hémorragie	25 %	27 %	24 %
	Splénomé[illegible].	74 %	86 %	60 %
			P = 0,001	
	Adénopat.	63 %	76 %	47 %
			P = 0,001	
	Hépatomég.	65 %	74 %	54 %
			P = 0,001	
Publication de GUNZ F. et HOUGH R.F. (55)	Purpura et Hémorragie	47 %		
	Infections	16 %		
	Splénomég.	29 %		
	Hépatomég.	27 %		
	Adénopat.	24 %		

EXAMEN HEMATOLOGIQUE INITIAL

L'étude porte sur les résultats de l'hémogramme et de la ponction sternale au moment du diagnostic et avant tout traitement.

Successivement, sont envisagés :

- l'anémie ;
- la leucocytose et la leucoblastose périphérique ;
- la thrombopénie ;
- la leucoblastose médullaire.

Chaque élément est examiné :

- sous l'angle pronostique en fonction de la durée d'évolution totale ;
- selon le type cytologique.

Deux points particuliers sont soulignés :

- la fréquence de la leucopénie et son incidence pronostique ;
- la problème de la relation plaquettes-hémorragies.

Les résultats de l'examen hématologique initial de l'observation 14 (malade ayant eu une évolution de 48 mois) sont éliminés dans chaque chapître.

A.- ANALYSE DE L'ANEMIE

L'étude porte sur les 121 cas dont nous connaissons simultanément le nombre de globules rouges initial et la durée d'évolution.

1.- Trois lots ont été distingués selon l'importance de l'anémie

a.- anémie sévère : globules rouges inférieurs à 2 millions par mm3

= lot de 37 cas représentant 31 % des malades.

b.- anémie moyenne : globules rouges entre 2 millions et 3,5 millions par mm3 ;

= lot de 66 cas représentant 54 % des malades.

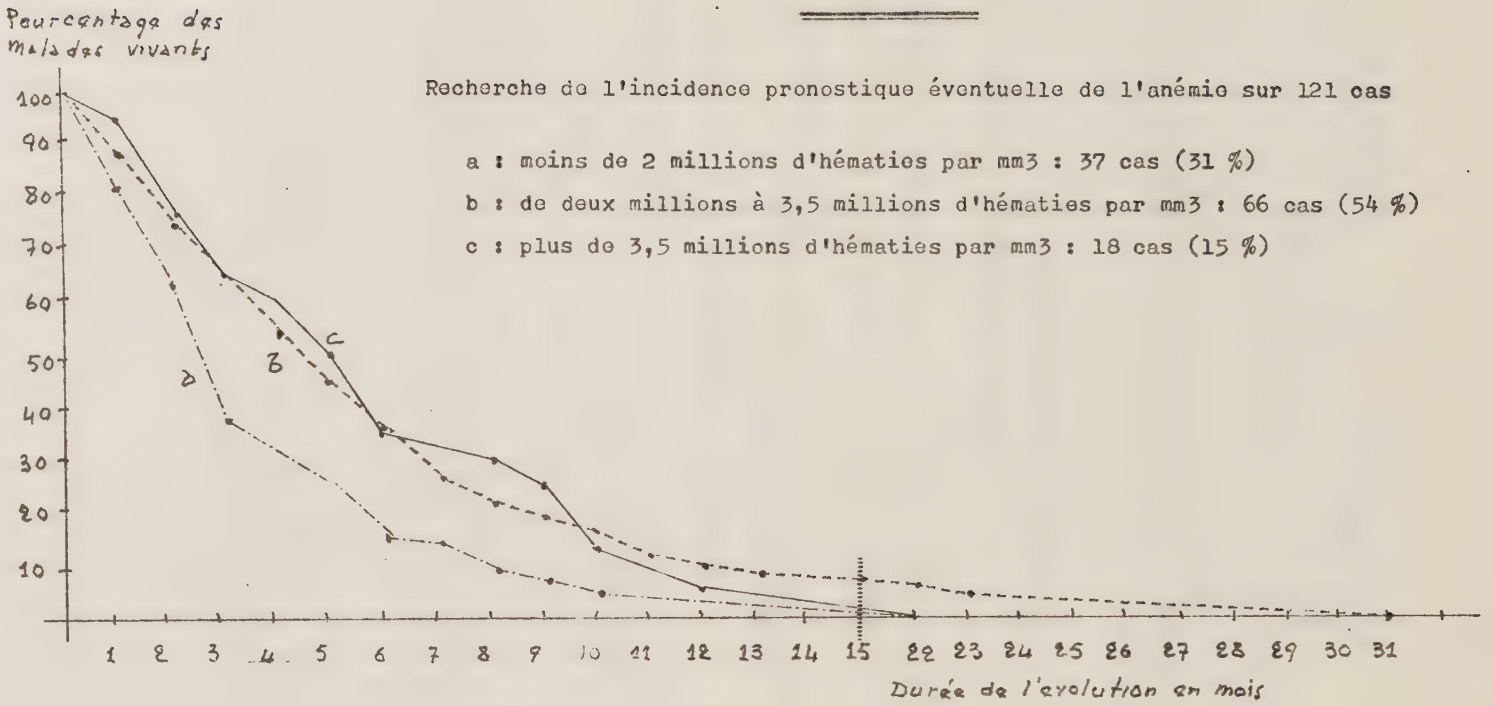
c.- anémie minime ou absence d'anémie : globules rouges supérieurs à 3,5 millions par mm3 :

= lot de 18 cas, soit 15 % des malades.

Il apparaît donc qu'1/3 des cas a une anémie sévère au premier examen hématologique, Cette notion est classique et constitue même un élément important pour l'orientation du diagnostic.

A l'opposé, 18 cas (15 %) ont plus de 3,5 millions de globules rouges et parmi eux 10 malades, soit 8 %, ont plus de 4 millions. L'absence d'anémie n'est donc pas incompatible avec le diagnostic de leucose aiguë.

C O U R B E 4



Recherche de l'incidence pronostique éventuelle de l'anémie sur 121 cas

a : moins de 2 millions d'hématies par mm3 : 37 cas (31 %)

b : de deux millions à 3,5 millions d'hématies par mm3 : 66 cas (54 %)

c : plus de 3,5 millions d'hématies par mm3 : 18 cas (15 %)

2.- Recherche de l'incidence pronostique éventuelle de l'anémie

La durée d'évolution étant le meilleur élément d'appréciation du pronostic, les trois lots précédemment définis sont comparés selon cette durée d'évolution :

- en abcisse est donc portée la survie en mois ;
- en ordonnée, le pourcentage de survivants.

Les trois courbes a, b, c, répondant respectivement aux trois groupes d'anémie, on peut en déduire :

1.- Les deux courbes b et c sont très proches l'une de l'autre, pratiquement confondues, autrement dit, il n'apparaît pas de différence de durée d'évolution entre les 2 groupes.

2.- Le groupe des malades ayant une anémie sévère s'écarte franchement des autres dans le sens de la sévérité : la durée d'évolution y apparaît plus courte.

Dans le détail :

	a inférieur à 2 millions	b + c supérieur à 2 millions
au bout de 3 m. il reste (en % de malades vivants)	40 %	65 %
au bout de 8 m. il reste (en % de malades vivants)	10 %	25 %
50 % des malades sont vivants au bout de	2 m. ½	4 m. ½
15 % des malades sont vivants au bout de	7 m.	10 m.

En conclusion :

L'anémie sévère initiale (moins de 2 millions de globules rouges par mm3) que possèdent 31 % des malades est de mauvais pronostic. En revanche, il n'apparaît pas de différence entre une anémie moyenne (de 2 à 3,5 millions par mm3) et une anémie discrète (supérieur à 3,5 millions par mm3).

3.- Ces résultats sont-ils identiques dans les deux types de prolifération myeloblastiques et lymphoblastiques. ?

Nous avons repris les trois lots précédemment décrits en distinguant les types cytologiques . Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

	L.A.M. 99 cas	L.A.L. 24 cas
a.- inférieur à 2 millions/mm3	32 %	21 %
b.- entre 2 et 3,5 millions/mm3	56 %	50 %
c.- plus de 3,5 millions/mm3	12 %	29 %

Il apparaît un pourcentage analogue pour le groupe b, mais une différence pour les deux autres groupes avec un plus grand nombre d'anémies sévères dans les L.A.M. (32 %) que dans les L.A.L. (21 %). Inversement, les L.A.L. ont plus souvent un nombre de globules rouges peu abaissé (groupe c : 29 % contre 12 % pour les L.A.M.).

Ainsi, les L.A.M. s'accompagnent plus souvent d'une anémie sévère que les L.A.L. et cette notion comporte une valeur pronostique péjorative immédiate,

4.- Nous avons retrouvé cette étude de l'anémie et de sa valeur pronostique dans quatre publications importantes

1.- Publication de D.R. BOGGS (21) (1962) :

- 322 cas d'adultes et d'enfants donnant un hématocrite moyen de 23 % avec seulement 6 malades (1,8 %) ayant un hématocrite normal. Cet auteur ne trouve aucune relation significative entre la durée de l'évolution et l'importance de l'anémie.

2.- Publication de L.J. WITTS (112) (1963) :

- 108 cas d'adultes dont 41,6 % ont moins de 6 g. d'hémoglobine pour 100 ml. (séparation qui correspond à notre groupe "a" des anémies sévères : moins de 2 millions par mm3). Cet auteur ne rapporte pas de notion pronostique liée à l'anémie.

3.- Publication du Professeur J. BERNARD (17) (1963) :

- 256 cas d'adultes et enfants se répartissant ainsi :

  - moins de 2 millions de globules rouges 20 %
  - de 2 à 3,5 millions " " 64 %
  - plus de 3,5 millions " " 16 %

et en distinguant le type cytologique :

- s/135 cas de L.A.L. selon la même répartition 21 %
  58 %
  20 %
- s/ 121 cas de L.A.M. " " 20 %
  70 %
  10 %

La valeur pronostique de l'anémie est donnée par la moyenne de la durée de l'évolution dans chaque groupe :

L.A.L. : moins de 2 millions G.R. : 22 cas 8,7 mois
de 2 à 3,5 millions G.R. : 60 cas 11,3 mois
plus de 3,5 millions G.R. : 21 cas 16,6 mois

La différence est significative au seuil de 0,05.

L.A.M. : moins de 2 millions G.R. : 18 cas 2,5 mois
de 2 à 3,5 millions G.R. : 63 cas 3,2 mois
plus de 3,5 millions G.R. : 9 cas 5 mois

Ainsi, l'anémie sévère aurait une influence pronostique péjorative dans les L.A.L.. Elle n'a pas d'influence pronostique dans les L.A.M.

4.- Publication de R.R. ELLISON (42) (1964) :

- 246 cas de l'adulte se répartissant sur les deux groupes extrêmes :

  - moins de 6 g. d'hémoglobine par 100 ml. : 17 % des cas
  - plus de 12 g. " " : 12 % "

La valeur pronostique de l'anémie est présentée ainsi :

- Dans le groupe des malades à évolution supérieure à 12 mois (groupe "long survivor"), 38 % appartiennent au groupe de grande anémie.

- Parmi les malades n'appartenant pas aux "long survivors" (évolution totale inférieure à 12 mois) 21 % seulement viennent de ce même lot de grande anémie.

Cette différence est significative. Ce résultat est souligné par l'auteur lui-même comme paradoxal.

EN CONCLUSION :

- L'anémie est presque constant : tous nos malades, sauf 8, avaient moins de 4 millions de globules rouges par mm3 .

- Elle est sévère (inférieure à 2 millions) dans un tiers des cas.

- Cette anémie sévère, retrouvée plus fréquemment dans les L.A.M. que dans les L.A.L. ; nous a paru comporter une valeur pronostique péjorative.

Mais sur ce point, les différentes publications sont assez divergentes.

B.- ANALYSE DE LA LEUCOCYTOSE ET DE LA LEUCOBLASTOSE SANGUINE

A.- LA LEUCOCYTOSE

L'étude porte sur les 120 malades dont nous avons pu connaître
- et la durée d'évolution
- et l'hémogramme initial.

- Le chiffre de la leucocytose est extrêmement variable et nous avons partagé les cas en trois catégories :

a.- leucocytes supérieurs à 100.000 par mm3

20 cas, soit 17 % ;

b.- leucocytes compris entre 10.000 et 100.000 par mm3 :

34 cas, soit 28 % ;

c.- leucocytes inférieurs à 10.000 par mm3 :

66 cas, soit 55 %.

Il apparaît d'emblée que plus de la moitié des malades ont un chiffre de leucocytes normal ou faible.

- Peut-on attribuer une valeur pronostique à ces catégories ?

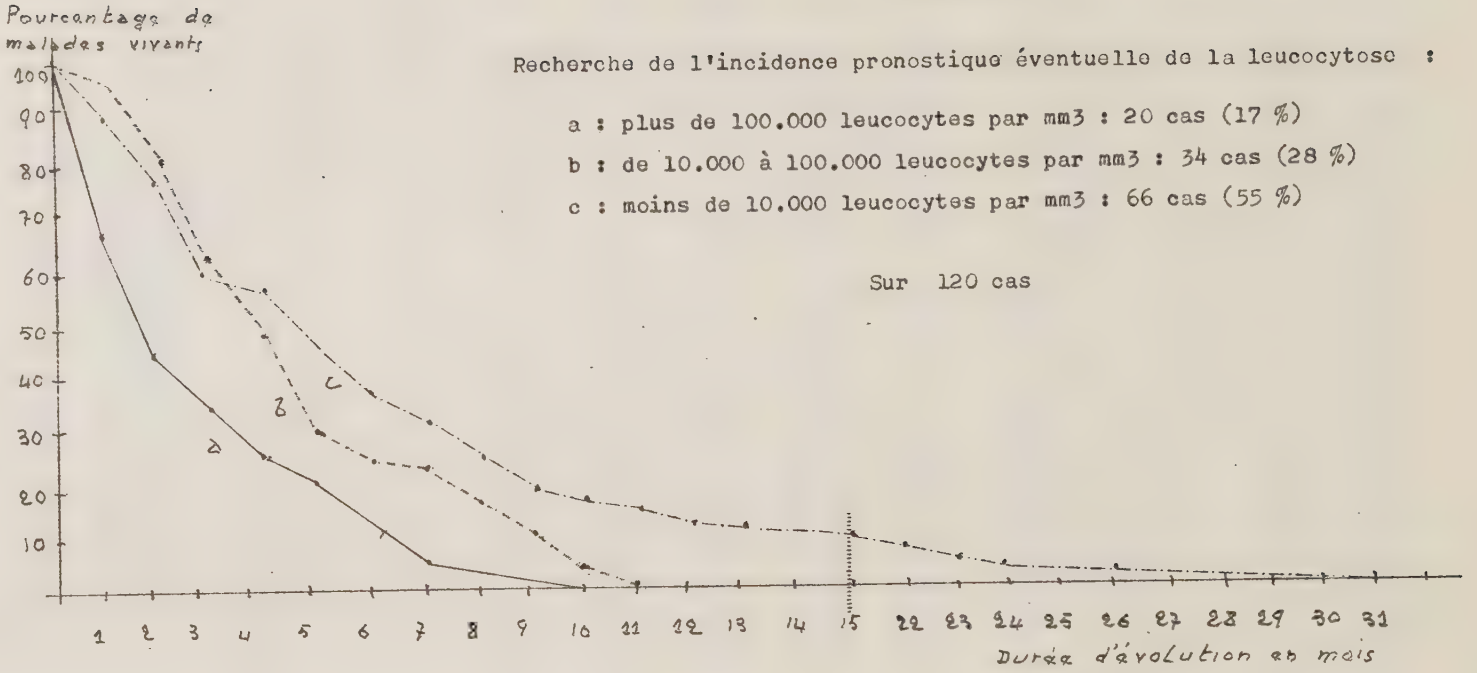
Comme pour l'étude de l'anémie, nous prenons la durée d'évolution comme élément d'appréciation, suivant les mêmes coordonnées, trois courbes sont tracées correspondant au pourcentage de survivants pour chacun des trois groupes :

- courbe a : leucocytose supérieure à 100.000
- courbe b : leucocytose de 10.000 à 100.000
- courbe c : leucocytose inférieure à 10.000

Les trois courbes apparaissent assez différentes et on peut lire :

(Courbe 5)

COURBE 5



Recherche de l'incidence pronostique éventuelle de la leucocytose :

a : plus de 100.000 leucocytes par mm3 : 20 cas (17 %)

b : de 10.000 à 100.000 leucocytes par mm3 : 34 cas (28 %)

c : moins de 10.000 leucocytes par mm3 : 66 cas (55 %)

Sur 120 cas

	a supérieur à 100.000	b de 10.00 à 100.000	c inférieur à 10.000
au bout de 3 m., il reste en % de malades survivants	35 %	60 %	60 %
au bout de 7 m.	5 %	20 %	30 %
50 % des malades sont vivants au bout de	2 m.	4 m.	5 m.
15 % des malades	5 m.½	8 m.	11 m.

Ainsi, la courbe représentant les fortes leucocytoses met en évidence l'évolution nettement plus défavorable de cette catégorie de malades ; les courbes b et c confondues pendant les premiers mois de l'évolution, se séparent après le troisième mois: le groupe des leucocytoses inférieures à 10.000 a ensuite le tracé le plus favorable. Après le onzième mois, tous les survivants appartiennent à ce groupe.

- Ce groupe de leucocytoses inférieures à 10.000 par mm3, qui est le plus important est, en fait, hétérogène car il comprend les leucocytoses normales ou sub-normales et les leucopéniques. Il n'est pas impossible que la dissociation ait une importance sur le plan pronostique.

Nous distinguons donc, dans les 66 cas (55 %) du groupe c :

. d : leucocytose entre 5.000 et 10.000 par mm3

18 cas, soit 15 % (du total) ;

. e : leucopénie : moins de 5.000 par mm3 :

48 cas, soit 40 % (du total).

La leucopénie initiale dans notre série de L.A. de l'adulte est donc très fréquente, nettement plus fréquente que chacun des trois autres groupes.

Cette nouvelle distinction est reprise dans la courbe de survie (courbes d et e remplaçant la courbe c) :

(Courbe N°6)

C O U R B E 6

Recherche de l'incidence pronostique de la leucocytose normale

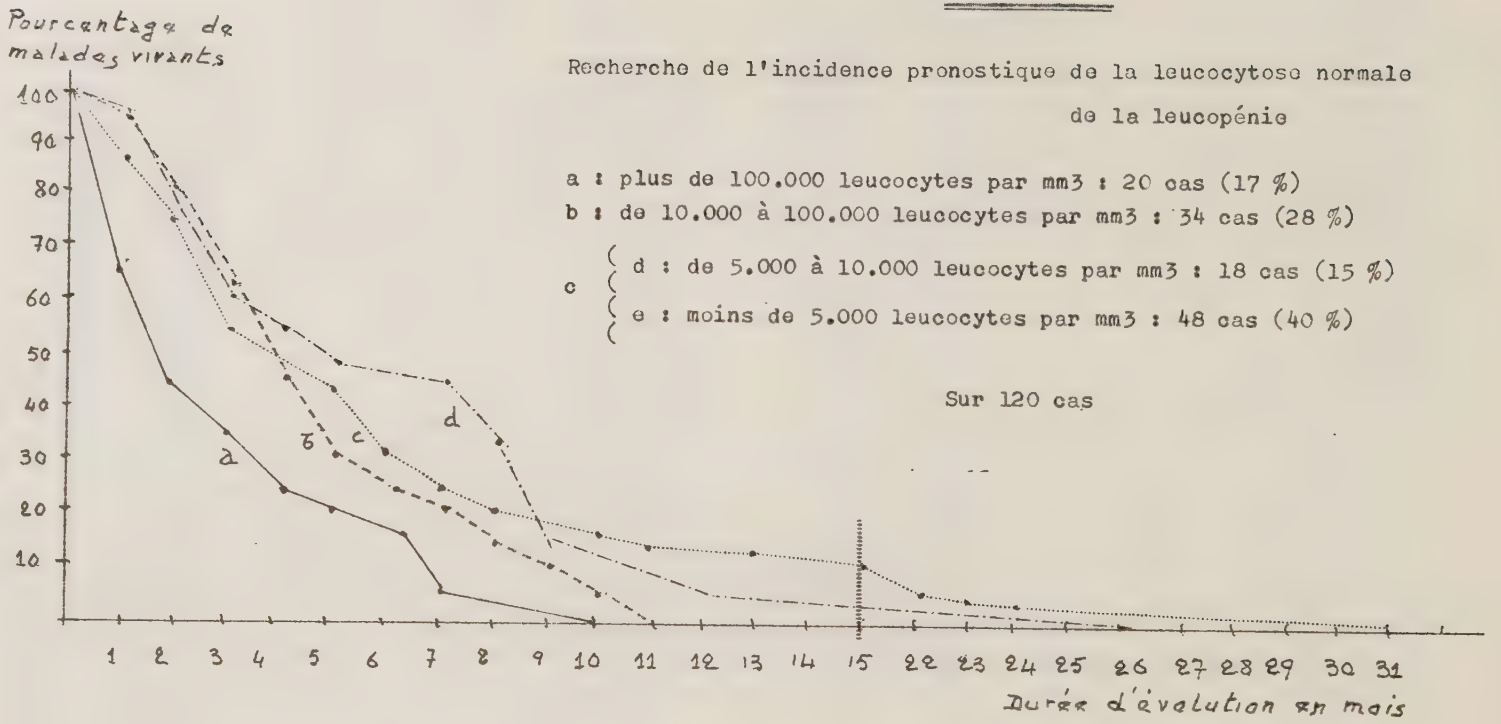
de la leucopénie

a : plus de 100.000 leucocytes par mm3 : 20 cas (17 %)

b : de 10.000 à 100.000 leucocytes par mm3 : 34 cas (28 %)

c { d : de 5.000 à 10.000 leucocytes par mm3 : 18 cas (15 %)
  { e : moins de 5.000 leucocytes par mm3 : 48 cas (40 %)

Sur 120 cas



La lecture des quatre courbes donne :

	a	b	c	
			d entre 5&10.000	e < à 5.000
au bout de 3 m. il reste en % de malades vivants	35 %	60 %	60 %	60 %
7 m.	5 %	20 %	45 %	24 %
10 m.	0	4 %	15 %	15 %
22 m.	0	0	3 %	6 %
50 % des malades sont vivants au bout de	2m.	4m.	5m.	4m.½
15 %	5m.½	8m.	9m.½	10m.
5 %	7m.	9m.½	13m.½	22m.½

On trouve une superposition de l'évolution des deux groupes d et e pendant les quatre premiers mois et pratiquement aussi pour la fin de l'évolution. En revanche, la courbe des leucopéniques est plus sévère entre le 5ème et le 9ème mois. On peut remarquer que les plus longues survies sont presque tous des leucopéniques initiaux.

En conclusion ;

Il apparaît assez nettement deux faits :

- la gravité des fortes leucocytoses initiales : aucun survivant après le 10ème mois des malades ayant plus de 100.000 leucocytes au départ ;

- le caractère non péjoratif de la leucopénie initiale sur le plan de la durée d'évolution totale.

B.- LA LEUCOBLASTOSE SANGUINE

Le nombre des leucoblastes est calculé en chiffre= absolu et nous adoptons la même répartition que la leucocytose :

- groupe a' : plus de 100.000 leucoblastes par mm3 : 18 cas, soit 15 % ;
- groupe b' : entre 10.000 et 100.000 leucoblastes/mm3 24 cas, soit 20 % ;
- groupe c' : moins de 10.000 leucoblastes par mm3 77 cas, soit 65 %.

(119 cas au total)

Le groupe de forte leucoblastose est presque identique à celui des fortes leucocytoses.

Le groupe de faible leucoblastose est plus important que le groupe parallèle de leucocytose, mais il n'y a pas de dissociation possible de cette catégorie c'.

16 malades, soit 13 % des cas, n'ont aucun leucoblaste dans le sang au premier examen.

La même représentation graphique que pour la Leucocytose est donnée : courbe de survie pour les trois groupes.

= Plus nettement encore que pour la leucocytose, l'écartement des trois courbes est franc. (Schéma N° 7)

Il apparaît donc que l'envahissement leucoblastique sanguin initial comporte une valeur pronostique. Cette conclusion est parallèle à celle de l'étude de la leucocytose et ceci était prévisible, la leucocytose n'étant que le reflet de la leucoblastose sanguine.

C.- Le type cytologique doit-il nous amener à nuancer ces résultats ?

La distinction du type cytologique dans l'analyse de la leucocytose nous donne :

L.A.L. : 32 % ont moins de 5.000 leucocytes par mm3
16,5% ont plus de 100.000 " "

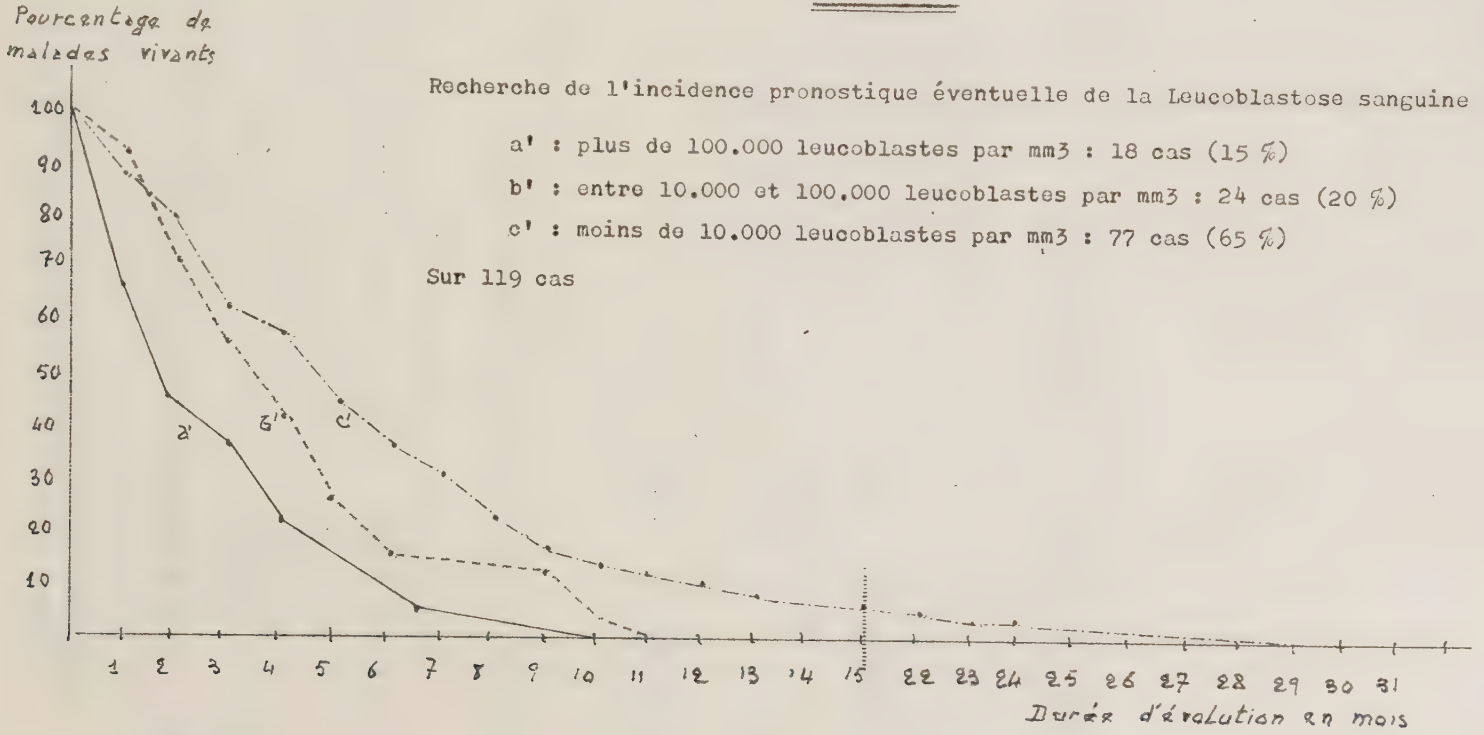
L.A.M. : 45 % ont moins de 5.000 leucocytes par mm3
14 % ont plus de 100.000 " "

Les différences sont faibles, elles se retrouvent plus faibles encore pour la leucoblastose sanguine.

	L.A.L. 24 cas	L.A.M. 99 cas
plus de 100.000 leucoblastes par mm3	16,5 %	13,5 %
de 10.000 à 100.000 leucoblastes par mm3	25 %	19,5 %
moins de 10.000 leucoblastes par mm3	58,5%	67 %

Le type cytologique ne modifie donc pas la répartition des leucocytes et des leucoblastes et les mêmes conclusions de l'étude sont applicables aux L.A.L. comme aux L.A.M.

C O U R B E 7



Recherche de l'incidence pronostique éventuelle de la Leucoblastose sanguine

a' : plus de 100.000 leucoblastes par mm3 : 18 cas (15 %)

b' : entre 10.000 et 100.000 leucoblastes par mm3 : 24 cas (20 %)

c' : moins de 10.000 leucoblastes par mm3 : 77 cas (65 %)

Sur 119 cas

D.- Cette analyse de la leucocytose et de la leucoblastose est soulignée dans trois publications importantes

1.- Publication du Professeur J. BERNARD et Collaborateurs (1964) déjà citée . Répartition selon la leucocytose :

	Total		L.A.L.		L.A.M.	
	256	120	135	24	121	99
moins de 5.000 leucocytes par mm3	27 %	40 %	29 %	32 %	25 %	45 %
plus de 100.000 leucocytes par mm3	15 %	17 %	14 %	16,5%	17 %	14 %
plus de 100.000 leucoblastes par mm3	12 %	15 %	11 %	16,5%	15 %	13,5%

Il existe quelques différences, mais la comparaison est peut-être faussée par les différences d'âge (nous n'avons que des adultes).

Plus intéressante est la notion pronostique :

	L.A.L.		L.A.M.	
	Nombre de cas	Durée d'évol. (moyn.en m.)	Nombre de cas	Durée d'évol. (moy.en m.)
moins de 5.000 leucocytes par mm3	31	15,1m.	26	5,2m.
de 5.000 à 50.000 leucocytes par mm3	46	11,4m.	49	3,8m.
de 50.000 à 100.000 leucocytes par mm3	14	8,8m.	11	1,9m.
plus de 100.000 leucocytes par mm3	15	8,5m.	18	1,9m.

2.- Publication de R.R. ELLISON (42) (1964) sur 246 cas d'adultes.

- l'auteur donne 33 % des malades dans le groupe de moins de 10.000 leucocytes par mm3 contre 55 % dans notre série. Mais il retrouve la même conclusion pronostique : le caractère péjoratif des fortes leucocytoses.

3.- Publication de D.R. BOGGS (21) (1962) sur 322 cas de l'adulte et de l'enfant.

- 42 % des malades ont moins de 10.000 leucocytes par mm3. L'auteur souligne aussi le caractère péjoratif des fortes leucocytoses, fait retrouvé dans les L.A.L. comme dans les L.A.M.

EN CONCLUSION :

La valeur pronostique de la leucocytose et de la leucoblastose est très régulièrement retrouvée, dans les statistiques d'adultes, comme dans les statistiques d'adultes et d'enfants.

C.- ANALYSE DES PLAQUETTES

Nous envisageons d'abord les différents groupes de malades suivant leur nombre de plaquettes à l'examen hématologique contemporain du diagnostic et ensuite la courbe de survie de chacun de ces groupes.

Dans un deuxième temps, nous recherchons le rapport chiffre de plaquettes-hémorragies et l'influence du type cytologique.

A.- Les 119 malades dont nous connaissons la numération de plaquettes initiale et la durée d'évolution sont classés en trois lots :

a.- plaquettes inférieures à 50.000 par mm3 :

35 cas, soit 29,5 % ;

b.- plaquettes entre 50.000 et 100.000 par mm3 :

44 cas, soit 37 % ;

c.- plaquettes supérieures à 100.000 par mm3 (1)

40 cas, soit 33,5 %.

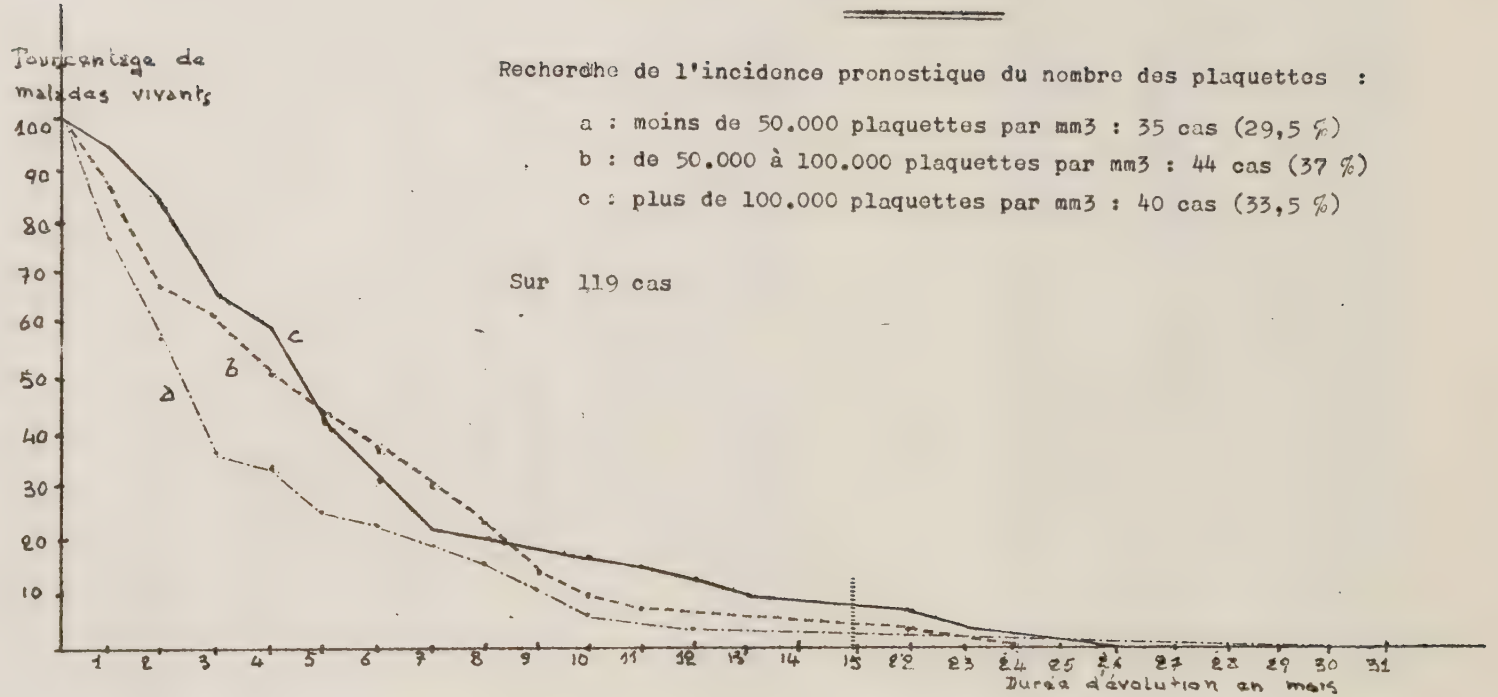
Ainsi, deux tiers des malades ont moins de 100.000 plaquettes au moment du diagnostic de leur maladie.

La thrombopénie est donc fréquente et sévère puisqu'un tiers des malades a moins de 50.000 plaquettes.

---

(1) - Chez trois malades, un chiffre très élevé de plaquettes est noté au début , diminuant sous traitement ; aucune particularité n'est relevée dans leur évolution (pas de thrombose , ni d'hémorragies).

COURBE 8



Recherche de l'incidence pronostique du nombre des plaquettes :

a : moins de 50.000 plaquettes par mm3 : 35 cas (29,5 %)

b : de 50.000 à 100.000 plaquettes par mm3 : 44 cas (37 %)

c : plus de 100.000 plaquettes par mm3 : 40 cas (33,5 %)

Sur 119 cas

- A la thrombopénie s'attache-t-il une valeur pronostique ?

Pour le rechercher, nous établissons, comme dans les études précédentes, les courbes de survie des malades de chaque groupe.

Les trois courbes a, b, c, correspondent aux trois catégories définies

(courbe n° 8)

Nous constatons que les 35 malades ayant moins de 50.000 plaquettes (courbe a) ont une évolution plus courte que les autres.

Les deux autres groupes b et c (plus de 50.000 plaquettes par mm3) ont des courbes groupées, se chevauchant. Les trois courbes sont confondues dès le 7ème mois d'évolution.

Le tableau suivant résume les données :

	a	b	c	
au bout de 3m. il reste en % de malades vivants	36 %	62 %	66 %	
au bout de 7 m.	20 %	22 %	29 %	
50 % des malades sont vivants au bout de	2,5m.	4m.	4,5m.	médiane
15 %	[illegible] m.	9m.	11m.	

On constate que 50 % des malades du groupe a sont décédés au bout de 2 mois d'évolution totale, alors qu'une survie de 4 mois est rencontrée dans les deux autres groupes.

Ainsi, les fortes thrombopénies sont de mauvais pronostic. Il n'y a pas de différence de survie lorsque le chiffre initial dépasse 50.000 plaquettes par mm3.

B.- Les Thrombopénies s'accompagnent-elles toujours d'hémorragies ?

Celles-ci sont toujours redoutées lorsque le chiffre des plaquettes est bas; mais ne surviennent pas constamment (47).

L'analyse de la relation est faite en distinguant 4 groupes de chiffres de plaquettes et 2 types selon la présence ou l'absence d'hémorragies .

- En plus des 3 groupes de malades suivant le nombre des plaquettes précédemment séparés, nous individualisons une catégorie d : plus de 200.000 plaquettes par mm3.

- Pour chaque groupe a, b, c, d, nous classons les malades sous 2 rubriques :

  . soit absence d'hémorragies au premier examen ;

  . soit présence d'hémorragies avec, ici, 2 cas :
  = hémorragies modérées (purpura, épistaxis, gingivorragies) ;
  = hémorragies viscérales : (génito-urinaires, digestives, pulmonaires).

134 malades sont étudiés et les résultats sont consignés sur un tableau :

Chiffre de plaquettes/mm3	Nombre de cas	Sans hémorragies	Hémorragies modérées	Hémorragies viscérales	% sur 134 cas
< 50.000	34	21 % 7	58 % 20	21 % 7	25 %
50 à 100.000	51	29 % 15	69 % 35	2 % 1	38 %
100 à 200.000	36	45 % 16	50 % 18	5 % 2	37 %
> 200.000	13	77 % 10	23 % 3	0	
TOTALITE	134	36 % 48	57 % 76	7 % 10	

Ainsi, 36 % des malades n'ont aucun signe hémorragique au premier examen : ce groupe comprend 48 cas :

- parmi ceux-ci, 22 ont moins de 100.000 plaquettes par mm3, dont 7 moins de 50.000. Une thrombopénie sévère n'a pas toujours un syndrôme hémorragique ;

- plus le chiffre de plaquettes augmente, plus le pourcentage de malades sans hémorragies est important : au-dessus de 200.000 plaquettes, 10 malades sur 13 n'ont pas d'hémorragies.

Par contre, 64 % des malades ont des signes hémorragiques au moment du diagnostic = 86 cas.

- Le plus grand nombre : 76 cas (57 %) n'a qu'un syndrôme hémorragique modéré d'autant plus souvent que le chiffre des plaquettes est plus faible ;

  . mais 3 malades avaient un purpura avec plus de 200.000 plaquettes ;

  . lorsque la humération révèle moins de 50.000 plaquettes, plus d'un malade sur deux a un purpura.

- 7 % , soit 10 malades, ont présenté une hémorragie initiale viscérale :

  . 8 malades sur 10 ont moins de 100.000 plaquettes (dont 7 moins de 50.000) ;

  . aucun malade n'a plus de 200.000 plaquettes .

En conclusion :

- L'absence d'hémorragies n'est pas exceptionnelle dans le groupe des thrombopénies sévères inférieures à 50.000 plaquettes par mm3 : 1 fois sur 5 environ ;

- L'absence d'hémorragies n'est pas constante lorsque la numération révèle plus de 200.000 plaquettes par mm3 ;

- Les hémorragies graves s'observent presque toujours dans les thrombopénies sévères.

Dans l'ensemble, il y a un parallélisme assez net entre la diminution du chiffre des plaquettes et la survenue d'hémorragies.

C.- Le type cytologique entraine-t-il une modification de ces résultats ?

1.- LES L.A.M. sont réparties suivant le même tableau que la totalité des malades (96 cas).

Les chiffres et les pourcentages obtenus sont semblables à ce qui a été rapporté pour la totalité des malades :

. 39 % des L.A.M. ne saignent pas au moment du diagnostic ;

. 61 % ont un syndrôme hémorragique.

Tous les autres résultats concordent et ce que nous avons conclu pour les 134 malades est valable pour les 96 L.A.M.

Chiffre de plaquettes par mm3	Nombre de cas	Sans hémorragies	Hémorragies modérées	Hémorragies viscérales	% sur 96 cas
< 50.000	21	19 % 4	57 % 12	24 % 5	22 %
50 à 100.000	38	31 % 12	65 % 25	3 % 1	39,5%
100 à 200.000	24	46 % 11	46 % 11	8 % 2	38,5%
> 200.000	13	77 % 10	23 % 3	0	
L.A.M.	96	39 % 37	53 % 51	8 % 8	

2.- LES L.A.L. sont distribuées également selon le même schéma (24 cas) . Plusieurs éléments diffèrent :

- aucune L.A.L. n'a d'hémorragie grave au premier examen ;
- aucune L.A.L. n'a plus de 200.000 plaquettes par mm3 ;
- 37 % des L.A.L. n'ont aucun syndrôme hémorragique (purpura, épistaxis) au premier examen : chiffre identique à celui observé . pour la totalité des malades : 36 %
  . pour les L.A.M. : 39 %

Ainsi, à la différence des L.A.M., les L.A.L. de notre série ne présentent pas d'hémorragies viscérales au moment du diagnostic, quoique le pourcentage de thrombopénies inférieures à 100.000 soit voisin dans les deux types cytologiques.

Chiffre de plaquettes par mm3	Nombre de cas	Sans hémorragies	Hémorragies modérées	Hémorragies viscér.	% sur 24 cas
< 50.000	6	50 % 3	50 % 3	0	25 %
de 50.000 à 100.000	7	14 % 1	86 % 6	0	29 %
de 100 à 200.000	11	45 % 5	55 % 6	0	46 %
> 200.000	0	0	0	0	
L.A.L.	24	37 % 9	63 % 15	0	

D.- Quelle est la valeur pronostique de la présence d'un syndrome hémorragique au premier examen ?

Nous étudions la durée d'évolution des malades en fonction de la présence ou de l'absence d'hémorragies au premier examen.

Les 121 cas sont séparés en trois groupes :

a.- pas d'hémorragies initiales : 44 cas

b.- hémorragies initiales modérées : 66 cas

c.- hémorragies initiales viscérales : 11 cas

Suivant les mêmes coordonnées que l'étude du chiffre des plaquettes, trois courbes sont tracées, correspondant aux pourcentages de survivants pour chacun des trois groupes

(courbe n° 9)

COURBE 9

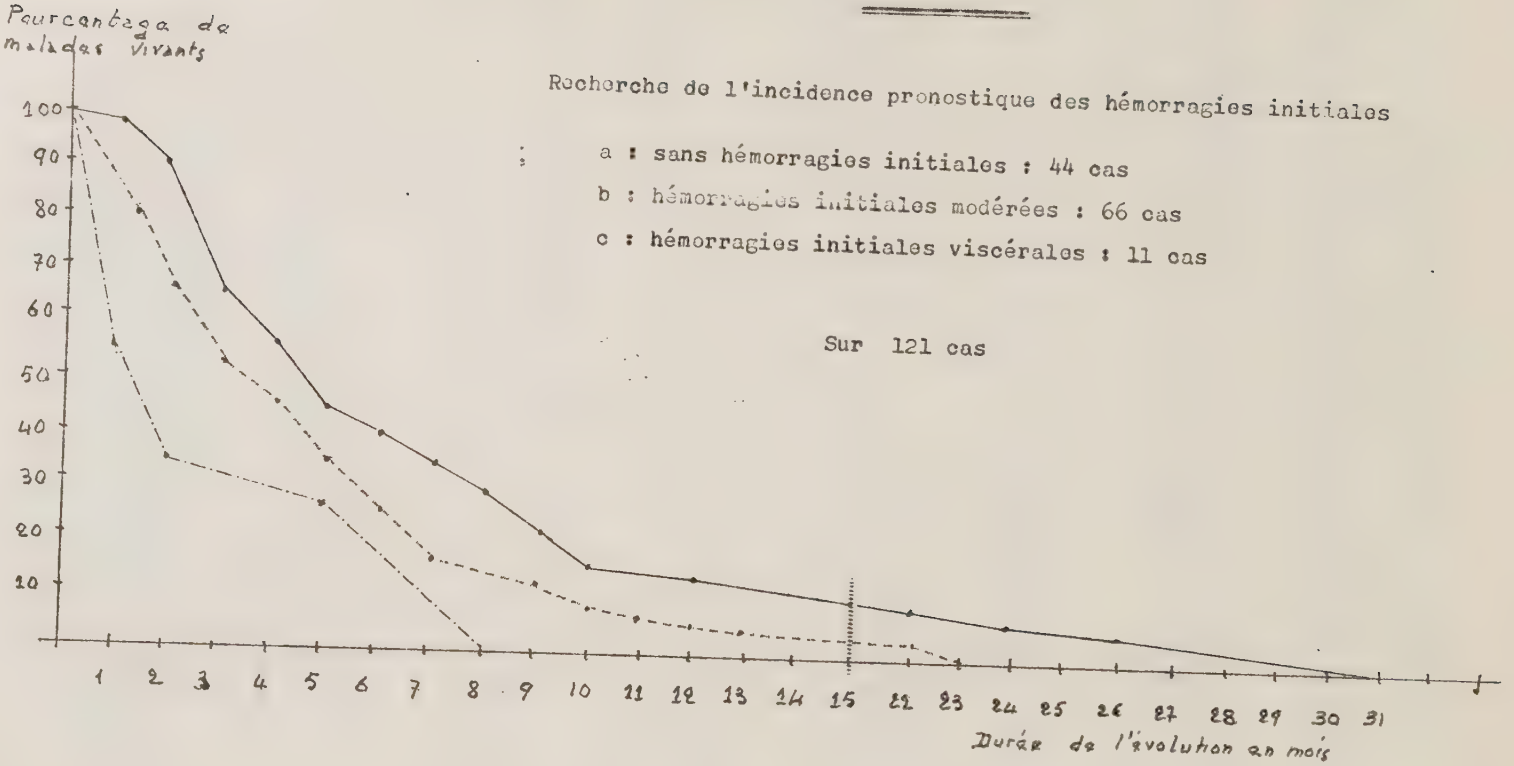
Recherche de l'incidence pronostique des hémorragies initiales

a : sans hémorragies initiales : 44 cas

b : hémorragies initiales modérées : 66 cas

c : hémorragies initiales viscérales : 11 cas

Sur 121 cas



Les trois courbes sont séparées :

- la courbe c traduit la plus sévère évolution = c'est celle des malades ayant une hémorragie viscérale au premier examen. Il n'y a aucun survivant après 8 mois d'évolution totale;
- la courbe a a le tracé le plus favorable = c'est celle des malades sans hémorragies, les plus longues survies s'y trouvent ;
- la courbe b apparaît intermédiaire, assez parallèle, mais sous-jacente à la courbe a.

Le tableau suivant résume ce qu'on peut constater :

	a sans hémorragies	b hémorragies modérées	c hémorragies viscérales
au bout de 3 m. il reste en % de malades vivants	66 %	53 %	33 %
au bout de 8 m. il reste en % de malades vivants	29 %	15 %	0
50 % des malades sont vivants au bout de	4 m.½	3 m.½	1 m.1/4 médiane
10 % des malades sont vivants au bout de	15m.	9m. ½	7 m.

Il semble donc exister une relation pronostique nette entre la présence ou non d'hémorragies au premier examen et la durée d'évolution.

La présence d'hémorragies graves initiales est un facteur de mauvais pronostic.

E.- La présence de telles hemorragies au début prédispose-t-elle ces lalade à mourir d'hémorragies quelques semaines ou mois plus tard ?

Le tableau suivant résume les faits :

	Sans hémorragie initiale	avec hémorrag.initiale modérée	avec hémorrag.initiale viscérale
33 cas de décès par hémorragie	-	19	7
95 cas dont la cause de décès est connue	31	55	9
	23 %	35 %	78 %

Nous constatons que les malades qui présentent une hémorragie initiale viscérale meurent dans un syndrôme hémorragique dans plus de 3/4 des cas (78 %).

1/3 des malades ayant un purpura ou un épistaxis au début de leur L.A. meurent d'un syndrôme hémorragique.

1/4 des malades indemnes d'hémorragies au moment du diagnostic décèdent d'hémorragies.

Ainsi, l'hémorragie cause de décès est essentiellement le fait des malades qui ont un syndrôme hémorragique au début de leur maladie.

F.- Nous avons relevé dans la bibliographie plusieurs études sur le sujet

1.- ANALYSE DE LA THROMBOPENIE :

Publication de D.R. BOGGS & Coll. (21)

- moins de 150.000 plaquettes = L.A.L. : 93 % L.A.M. : 83 %
- moins de 50.000 plaquettes = L.A.L. : 59 % L.A.M. : 39 %
- présence d'hémorragies = L.A.L. : 70 % L.A.M. : 60 %

Publication de L.J. WITTS (112)

- thrombopénie de moins de 50.000 plaquettes : 50 % des cas

Publication de R.R. ELLISON (42)

- thrombopénie de moins de 100.000 plaquettes : 73 %

Publication de J. BERNARD (17)

	total	L.A.L.	L.A.M.
- thrombopénie à moins de 100.000 :	71 %	67 %	77 %
- chiffre de plaquettes à plus de 100.000 :	29 %	33 %	23 %
- présence d'hémorragies :	60 %	55 %	67 %

2.- RELATION THROMBOPENIE-HEMORRAGIE et VALEUR PRONOSTIQUE :

Publication de D.R. BOGGS (21)

Il n'y a pas d'hémorragies sérieuses lorsque le chiffre des plaquettes dépasse 70.000 par mm3. Mais une thrombopénie sévère peut exister sans hémorragie. Pour un même chiffre de plaquettes (inférieur à 50.000 par mm3), les hémorragies sont plus fréquentes lorsque le chiffre de leucoblastes sanguins est très élevé (supérieur à 90.000 par mm3).

L'auteur ne trouve pas de relation significative entre le chiffre des plaquettes et la durée de survie. A l'inverse, il existe relation entre la présence d'hémorragies et la durée de survie : les hémorragies graves étant de mauvais pronostic.

Publication du Professeur J. BERNARD (17)

	L.A.L.		L.A.M.	
	Nombre de cas	Durée d'évolut. moyenne en mois	Nombre de cas	Durée d'évolut. moyenne en mois
Moins de 100.000 plaquettes	71	9,5m.	80	2,7m.
de 100.000 à 200.000 plaquettes	19	12,9m.	18	4,1m.
plus de 200.000 plaquettes	16	19,9m. (P=0,001)	6	14m. (P=0,001)

	L.A.		L.A.M.	
	Nombre de cas	Durée d'évolut. moyenne en mois	Nombre de cas	Durée d'évolut. moyenne en mois
présence d'hémorragies	66	10,1m.	76	2,7m.
absence d'hémorragies	53	13,9m.	38	6,3m.
	P = 0,05		P = P,001	

Les deux paramètres plaquettes-hémorragies ont une incidence pronostique (ensemble dans les L.A.L., séparément dans les L.A.M.).

D.- ANALYSE DE LA LEUCOBLASTOSE MEDULLAIRE

L'étude porte sur 95 cas dont nous connaissons le pourcentage de la leucoblastose médullaire et la durée d'évolution.

Le problème est analysé suivant le même schéma que l'anémie et la leucocytose.

1.- Les 95 malades sont classés en trois catégories

selon le pourcentage de la leucoblastose médullaire :

a.- Leucoblastose médullaire inférieure à 35 % :

13 cas, soit 14 % ;

b.- Leucoblastoge médullaire comprise entre 35 % et 85 % :

35 cas, soit 37 % ;

c.- Leucoblastose médullaire supérieure à 85 % :

47 cas, soit 49 %.

L'envahissement leucoblastique médullaire est donc très important dans la moitié des cas, faible dans seulement 14 % des cas.

2.- Les courbes de survie des malades des trois catégories sont étudiées de la même manière que pour l'anémie et la leucocytose

Les courbes a, b, c correspondent aux trois groupes définis a, b, etc ...

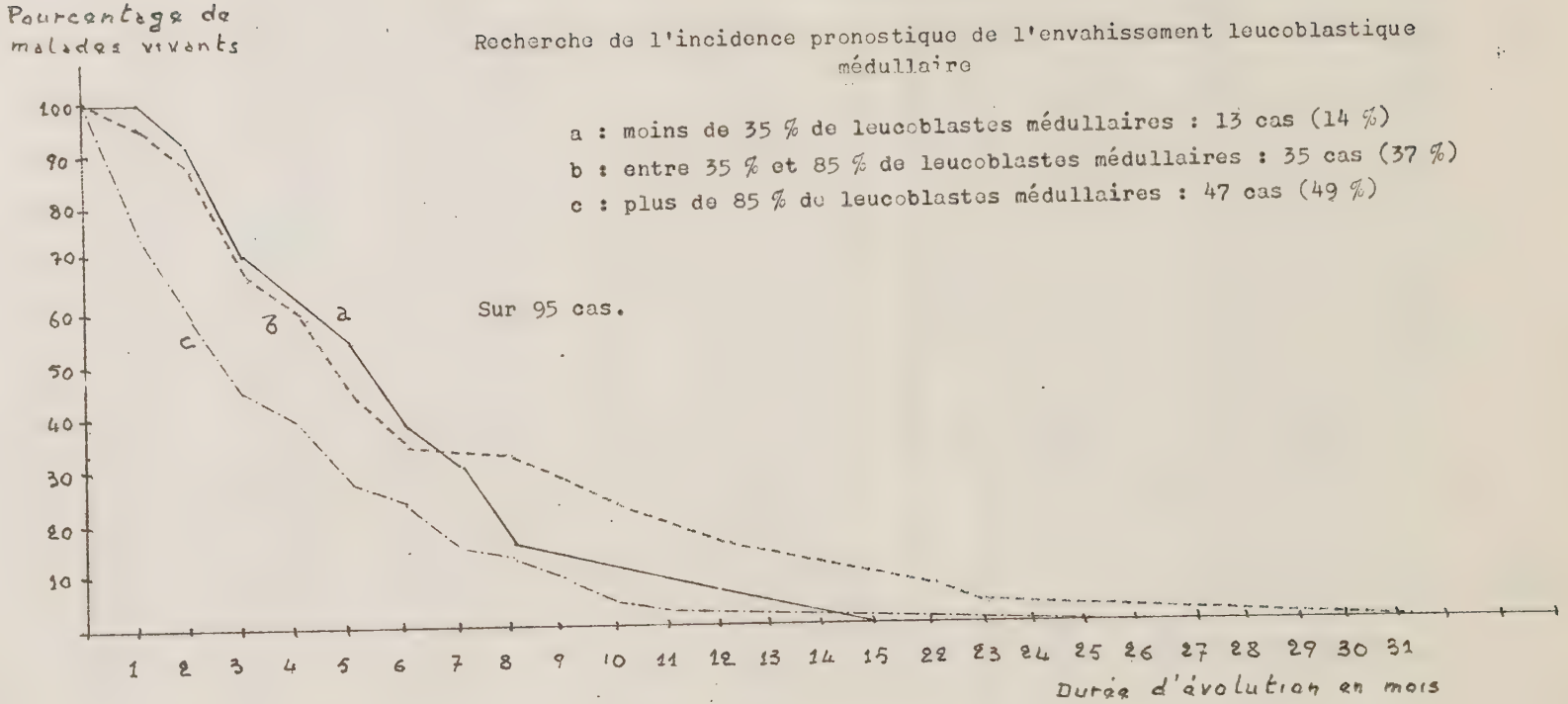
(courbe n° 10)

COURBE 10

Recherche de l'incidence pronostique de l'envahissement leucoblastique médullaire

a : moins de 35 % de leucoblastes médullaires : 13 cas (14 %)
b : entre 35 % et 85 % de leucoblastes médullaires : 35 cas (37 %)
c : plus de 85 % de leucoblastes médullaires : 47 cas (49 %)

Sur 95 cas.



Au début de l'évolution, les deux courbes a et b sont presque confondues. La courbe c en est écartée et apparaît plus défavorable. Après le dixième mois d'évolution, il est difficile de trouver une différence entre les trois courbes.

Voici les données que l'on peut mettre en évidence :

	a - de 35%	b 35 à 85%	c + de 85%
au bout de 3 m. il reste en % de malades vivants	69%	66%	47%
au bout de 7 m.	31%	33%	16%
au bout de 12m.	7,5%	10%	4%
50 % des malades sont vivants au bout de	n.	5m.	3m. médiane
10 %	11m.	12,5m.	9m.

Le groupe c correspondant aux envahissements leucoblastiques importants, a donc une courbe de survie plus sévère . Aucune différence ne peut être trouvée entre les deux autres groupes d'envahissement leucoblastique médullaire faible et intermédiaire.

3.- Etude de la leucoblastose médullaire en fonction du type cytologique

Le tableau suivant indique la répartition des L.A.M. et des L.A.L. selon les trois catégories précédemment indiquées :

	L.A.M. 75	L.A.L. 22
a : inférieure à 35 %	15 %	18 %
b : entre 35 et 85 %	41 %	18 %
c : plus de 85 %	44 %	64 %

Dans le groupe a, il y a le même pourcentage de malades ayant moins de 35 % de leucoblastose dans la moëlle quelque soit le type cytologique.

Dans le groupe b, les L.A.M. sont en plus grand pourcentage que les L.A.L.

Dans le groupe c, il y a, par contre, un plus grand pourcentage de L.A.L. que de L.A.M. Mais cette différence n'est pas significative.

Dans la publication du Professeur J. BERNARD (17) 1964, sur 256 cas des adultes et des enfants :

- 79 % des malades ont un envahissement leucoblastique médullaire supérieur à 75 % ;
- selon le type cytologique :
  - 83 % des L.A.L.
  - 75 % des L.A.M.

  } entrent dans cette catégorie
- Une valeur pronostique s'attache à cet envahissement quelque soit le type cytologique :

	L.A.L.		L.A.M.	
	Nombre de cas	Durée d'évolut. moyenne en m. (P=0,001)	Nombre de cas	Durée d'évol. moyenne en m. (P= 0,02)
plus de 75 %	88	10,6m.	78	3m.
moins de 75 %	18	17,3m.	26	5,5m.

L'auteur conclut à l'existence d'une relation entre le degré d'infiltration leucoblastique et la durée de survie = celle-ci étant plus courte chez les malades qui ont un envahissement important.

EN CONCLUSION :

Un envahissement médullaire par plus de 85 % de leucoblastes est observé chez la moitié des malades (peut-être un peu plus souvent dans les L.A.L. que dans les L.A.M.).

A cet envahissement leucoblastique médullaire important, s'attache une valeur pronostique péjorative : comme le montre la courbe de survie des malades appartenant à ce groupe.

ETUDE
DES
RÉMISSIONS

L'obtention d'une rémission est le but recherché par la thérapeutique. Depuis l'apparition des traitements actifs, les rémissions complètes sont devenues assez fréquentes dans la leucose aiguë. En réalité, elles s'observent surtout chez l'enfant et la thérapeutique des leucoses aiguës de l'adulte est beaucoup plus décevante.

1.- CRITERES DE REMISSION :

Nous distinguons : ; rémission complète,

. amélioration et

. échec.

a.- La rémission complète étant définie par l'association de :

- rémission clinique : c'est-à-dire disparition des localisations leucosiques éventuelles et absence de tout symptôme directement imputable à la maladie ;

- rémission sanguine :

  . disparition des leucoblastes circulants,
  . chiffre de globules rouges supérieur ou égal à 4 millions par mm3 ;
  . chiffre de plaquettes supérieur à 100.000 par mm3
  . chiffre de globules blancs compris entre 3.000 et 10.000 par mm3.

- rémission médullaire : disparition de l'envahissement blastique de la moëlle (moins de 10 %) selon les critères de BISEL (20).

b.- L'amélioration est définie par la présence d'un ou plusieurs critères de la rémission complète sans la totalité de ceux-ci :

  . rémission clinique mais non hématologique
  . rémissions hématologiques partielles.

C O U R B E 11

Comparaison de la durée d'évolution selon la survenue de rémissions

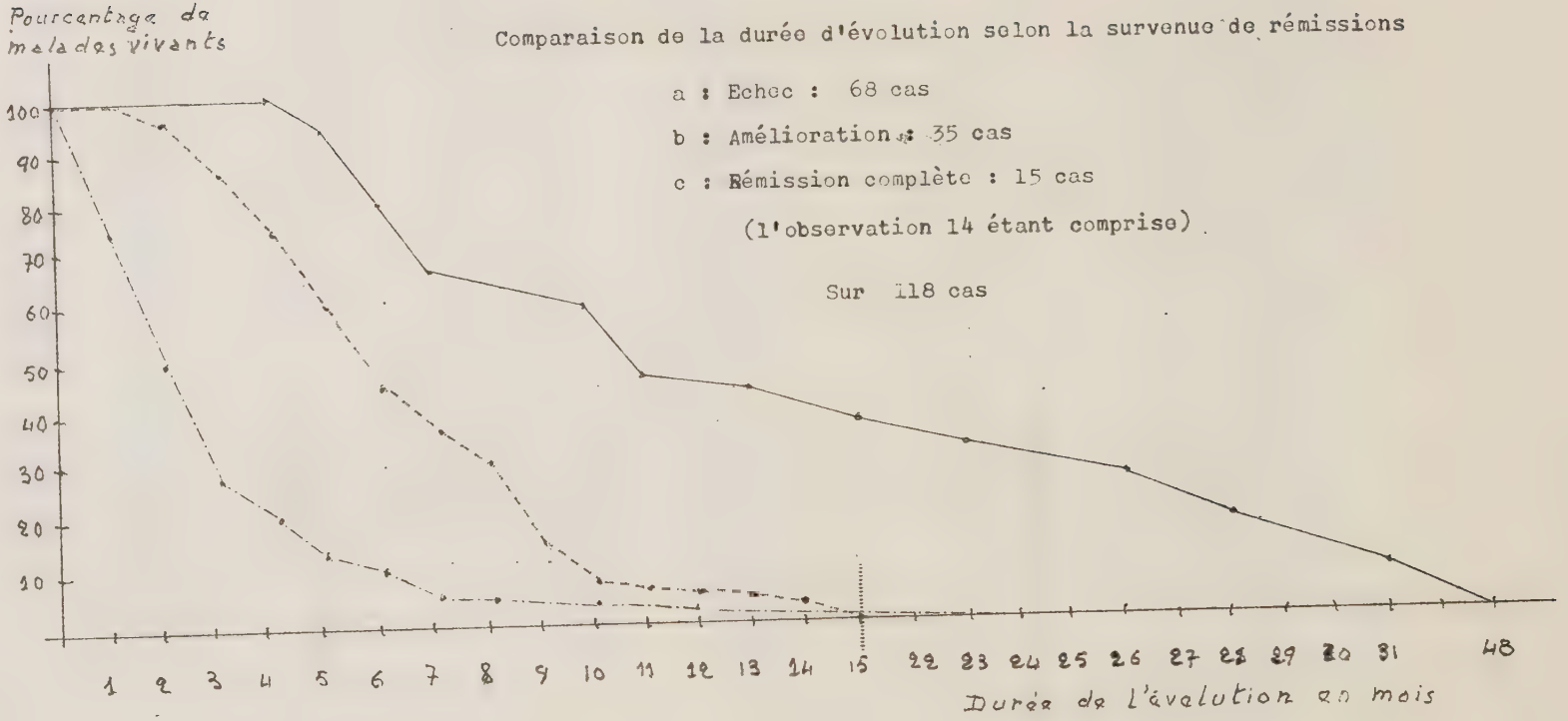
a : Echec : 68 cas

b : Amélioration : 35 cas

c : Rémission complète : 15 cas

(l'observation 14 étant comprise)

Sur 118 cas



c.- L'échec est l'absence totale des critères précédents :

. pas de rémission clinique,
. pas de rémission hématologique.

2.- RESULTATS D'ENSEMBLE :

Nous avons retenu 120 cas, dont l'évolution est connue avec précision.

Il y a : . 15 rémissions complètes, soit 12,5 %
. 37 améliorations , soit 30,8 %
. 68 échecs , soit 56,7 %

3.- LA DUREE D'EVOLUTION :

Apparaît largement liée à ces trois groupes. La courbe n° 11 montre la survie des malades des 3 catégories :

- courbe a : échec
- courbe b : amélioration (courbe n° 11)
- courbe c : rémission complète.

Les différences apparaissent de façon extrêmement nettes. Deux remarques cependant peuvent être faites :

1.- Certaines rémissions complètes sont de très courte durée (dès la fin du cinquième mois d'évolution, un des malades du groupe des rémissions complètes a disparu).

2.- En l'absence de rémission complète, certaines évolutions peuvent être prolongées et nettement supérieures à la moyenne.

4.- ETUDE DES REMISSIONS SELON LE TYPE CYTOLOGIQUE :

	Nombre de cas	Rémissions complètes	Amélioration	Echec
L.A.L.	22	32 % 7	45 % 10	23 % 5
L.A.M.	85	9,5% 8	27 % 23	63,5% 54
Indifférenciée	2			2 cas
	109	15 cas	33 cas	61 cas

Dans le groupe des rémissions complètes, les L.A.L. sont plus nombreuses proportionnellement que les L.A.M. (7 cas sur 22, contre 8 sur 85).

Dans le groupe des échecs, au contraire, il y a plus de L.A.M. (63,5 %) que de L.A.L. (23 %).

Ainsi, les rémissions complètes dans les L.A.L. de l'adulte sont observées dans 1/3 des cas et l'amélioration dans presque la moitié des cas. Au contraire, dans les L.A.M. un malade sur 10 seulement a une rémission complète et un sur 4 environ une amélioration.

5.- RAPPORT TRAITEMENT-REMISSION :

Les résultats précédents ont été exprimés en fonction du total des malades; or, la totalité des malades n'a bénéficié que de la corticothérapie.

Sur les 120 cas, 99 seulement ont reçu une chimiothérapie par la 6-Mercaptopurine. Le résultat de ce traitement doit donc être rapporté au total de 99.

Les rémissions complètes apparaissent, dans ces conditions, de 15 % (et les améliorations de 37 %).

E T U D E

D E S

REMISSIONS COMPLETES

C'est l'analyse de 15 cas ayant obtenu une rémission complète. Existe-t-il un ou plusieurs éléments communs particuliers à ces observations au début de la maladie ?

1.- LE TYPE CYTOLOGIQUE :

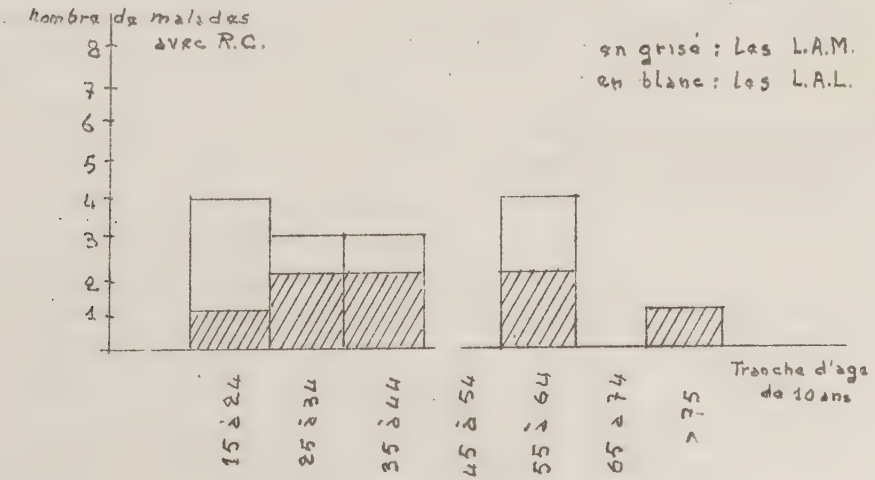
Nous avons vu qu'il s'agit de :

- 7 L.A.L. (32 % du total des L.A.L.)
- 8 L.A.M. (9,5% du total des L.A.M.)

2.- LE RELEVE DE L'AGE des malades ayant une rémission complète montre :

- de 15 à 24 ans : 4 sur 22 malades
- de 25 à 34 ans : 3 sur 19 malades
- de 35 à 44 ans : 3 sur 16 malades
- de 45 à 54 ans : 0 sur 16 malades
- de 55 à 64 ans : 4 sur 13 malades
- de 65 à 74 ans : 0 sur 23 malades
- plus de 75 ans : 1 sur 11 malades.

Aucune conclusion précise n'apparaît. Le relevé selon le type cytologique ne permet pas plus de conclure.



3.- LE RELEVE DU SEXE des malades ayant une rémission complète est consigné dans le tableau suivant :

	Sexe masculin			Sexe féminin		
	Nbre de cas	Rémiss. complètes	%	Nbre de cas	Rémiss. complètes	%
L.A.L.	8	2	25%	14	5	36%
L.A.M.	54	5	7%	31	4	13%
	62	6	10%	45	9	20%

Les rémissions complètes semblent donc plus fréquentes dans le sexe féminin que dans le sexe masculin et ceci dans les deux types cytologiques (J. BERNARD 12).

4.- LA DUREE DES REMISSIONS COMPLETES : elle est très variable, de 40 jours à 45 mois :

- 8 cas de rémission complète inférieure à 6 mois
- 3 cas de rémission complète de 6 à 12 mois
- 2 cas de rémission complète de 12 à 24 mois
- 2 cas de rémission complète supérieure à 24 mois

Dans ces durées de rémissions complètes, le type cytologique n'est pas indifférent ; en effet :

- si la moyenne de la durée des rémissions complètes est de 10 mois
  - pour les L.A.M., elle est de 14 mois (valeur moyenne)
  - pour les L.A.L., elle est de 6 mois " "

- le calcul statistique montre que cette différence n'est significative qu'au seuil de 85 % :

		Total 15	L.A.L. 7	L.A.M. 8
Durée d'évolution totale	Moy.	16,4m.	11 m.	21,2m.
	Med.	11 m.	7 m.	15 m.
Durée de la rémission complète	Moy.	10 m.	6 m.	14 m.
	Med.	5 m.	4,25m.	8 m.

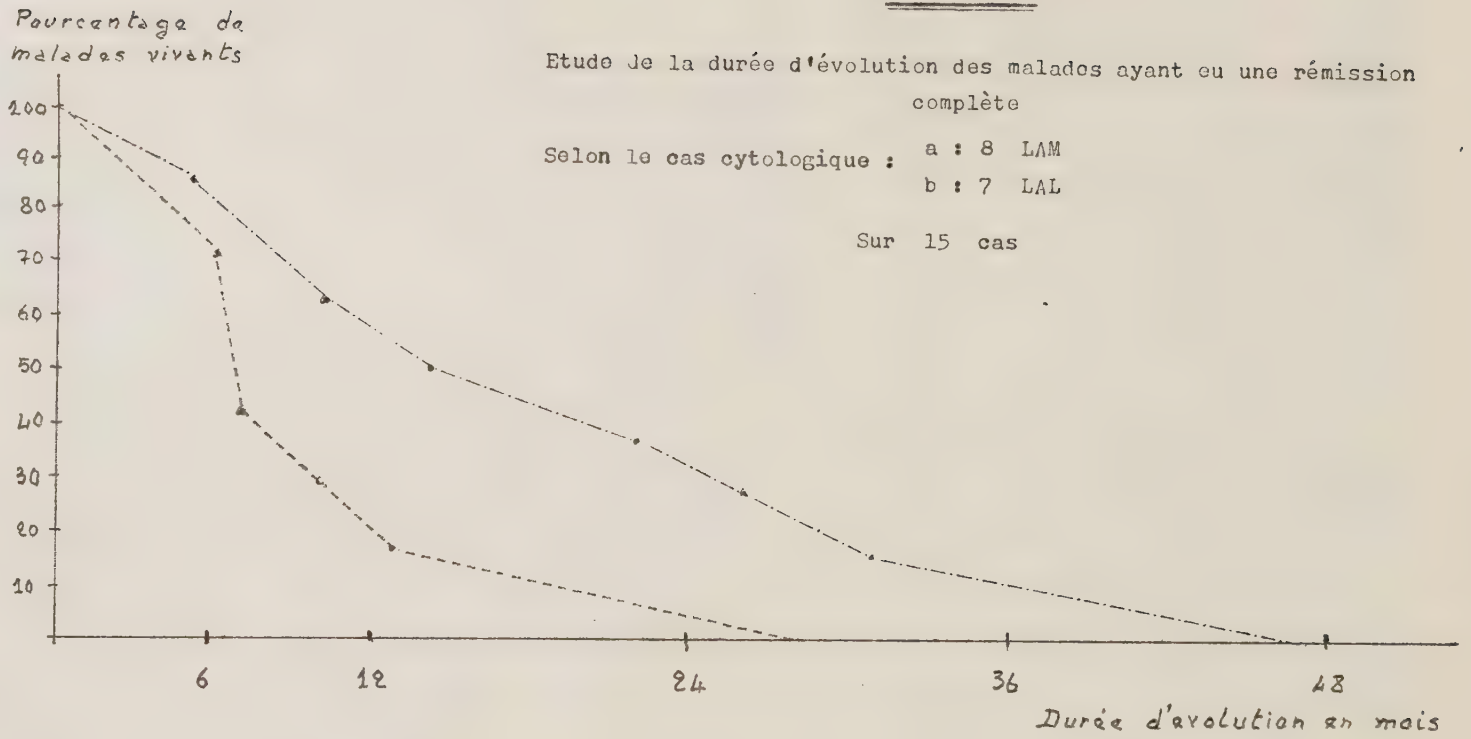
COURBE N° 12

C O U R B E 12

Etude de la durée d'évolution des malades ayant eu une rémission complète

Selon le cas cytologique : a : 8 LAM
b : 7 LAL

Sur 15 cas



Cette différence de la durée des rémissions complètes se retrouve dans la courbe de survie des deux types cytologiques :

(courbe 12)

Le groupe des L.A.L. obtenant une rémission complète a une courbe de durée de survie beaucoup plus courte que le groupe des L.A.M.

En conclusion :

Les rémissions complètes surviennent plus fréquemment dans les L.A.L. (32 % des cas) que dans les L.A.M. (9,5 % des cas) mais les rémissions complètes des L.A.M. sont dans l'ensemble nettement plus longues.

5.- LA COMPARAISON CLINIQUE du groupe de malades ayant eu une rémission complète avec la totalité des malades de la série montre qu'il n'y a pas de différences entre ces 2 groupes en ce qui concerne :

- le nombre d'hémorragies ;
- l'absence de signe pathologique au premier examen .

En revanche, dans le groupe des rémissions complètes :

- les infections sont moins fréquentes ;
- les douleurs osseuses et les localisations leucosiques plus fréquentes.

Ce dernier fait au moins peut s'expliquer par le pourcentage relativement fort de L.A.L. (qui ont toujours plus souvent une atteinte viscérale).

AU TOTAL :

Les signes cliniques ne permettent pas d'individualiser franchement le groupe avec rémissions complètes.

		Total	Rémis. Compl.
Hémorragies	Signes révélateurs	1/3 des cas	1/3 des cas
	examen initial	1/2 des cas	1/2 des cas
Infection	signes révélateurs	26,4 %	6,5 %
	examen initial	31,5 %	14,5 %
Localisation	signes révélateurs	13,5 %	6,5 %
	examen initial	58 %	71 %
Douleurs osseuses	signes révélateurs	13,5%	26,5%
	examen initial	14 %	21,5%
R.A.S.	examen initial	9,5 %	14 %

6.- COMPARAISON DE L'EXAMEN HEMATOLOGIQUE initial du groupe des rémissions complètes et de l'ensemble des malades.

Les résultats sont consignés dans le tableau page suivante

On constate que les 15 malades qui ont une rémission complète sont, avant tout traitement, par rapport au total :

- un peu moins anémiques
- un peu moins thrombopéniques

Comparaison de l'examen hématologique initial des 15 malades ayant une rémission complète et de celui de la totalité des malades

		120 cas Total	15 cas Rémiss. complètes
Hématies	2 M.	31 %	7 %
	2 M. à 3,5 M.	54 %	72 %
	3,5 M.	15 %	22 %
Plaquettes	50.000	29,5%	22 %
	50 à 100.000	37 %	29 %
	100.000	33,5%	50 %
Leucoblastes sanguins	10.000	65 %	64 %
	10 à 100.000	20 %	22 %
	100.000	15 %	14 %
Leucoblastes médullaires	35 %	13,5%	25 %
	35 à 85 %	37 %	17 %
	85 %	49,5%	58 %
Leucocytes	5.000	40 %	57 %
	5 à 10.000	15 %	7 %
	10 à 100.000	28 %	14 %
	100.000	17 %	22 %

En revanche, il n'y a que :

- peu de différences pour la leucocytose sanguine ;
- pas de différence pour l'envahissement leucoblastique périphérique et
- peu de différence pour l'envahissement leucoblastique médullaire.

On peut remarquer cependant que les critères hématologiques péjoratifs se retrouvent dans le groupe des rémissions complètes :

. 1 cas de forte anémie,
. 3 cas de forte thrombopénie,
. 2 cas de forte leucoblastose périphérique,
. 7 cas de forte leucoblastose médullaire,
. 3 cas de forte leucocytose.

La leucopénie apparît très fréquente dans le groupe des rémissions complètes, (8 cas sur 15) ceci confirme son caractère non péjoratif.

EN CONCLUSION :

L'analyse du groupe des rémissions complètes (15 malades soit 12,5 % du total dt 15 % si l'on ne considère que les malades ayant reçu une chimiothérapie) montre :

- qu'il existe une différence de fréquence selon le type cytologique ;
- que l'âge n'intervient pas (après 15 ans) ;
- que la fréquence des rémissions complètes semble plus grande dans le sexe féminin ;
- la durée moyenne de ces rémissions est de 10 mois, mais il existe sur ce point une différence selon le type cytologique : la durée des rémissions est plus grande dans les L.A.M. ;
- l'évolution totale des malades ayant une rémission complète est très supérieure à celle des autres malades

(moyenne : 16,4 mois contre 6,2 mois ; médiane ; 11 mois contre 4 mois). L'augmentation de cette durée d'évolution est plus franche dans les L.A.M. que dans les L.A.L.

- le tableau clinique initial des L.A. qui obtiendront une rémission complète ne s'individualise guère ;

- le tableau hématologique initial ne permet pas non plus de conférer au groupe des rémissions complètes un visage particulier.

Les résultats relevés dans diverses publications sont consignés dans ce tableau :

	Nombre de cas	L.A.L.	L.A.M.	Traitement	âge
FREI (45)	124	30 %	11 %		
1961		21 %		6-M.P.	Adultes
		7 %		Méthotrexate	
		15 %		6-M.P. + Méthotrexate	
BOGGS (21)	181	36 %	0	Corticoïdes	L.A.L. adultes
1962		8 %	6 %	6-M.P.	L.A.M. ad + enfants
J. BERNARD (12)	300	62% enf. 35% adult.	12 %	tous traite-ments	Adultes et enfants
1962		42 %			
WITTS (112)	108	47 %	7 %	6-M.P. + Corticoïdes	Adultes
1963					
J. BERNARD (17)	256	64 %	14 %	Corticoïdes + Méthotrex. 6-M.P. en-suite	Adultes et enfants
1964		41 %			
Série personnelle	120	32 %	9,5%	Corticoïdes + 6-M.P.	Adultes
1965		12,5%			

Ainsi, on observe que pour l'adulte :

- dans les L.A.L., le pourcentage de rémission varie de 30 à 47 %
- dans les L.A.M. " " " de 6 à 14 %

Le pourcentage de rémission complète varie dans les L.A.L. lorsque l'étude comprend des enfants.

CAUSES DE DÉCÉS

Des 140 malades étudiés dans cette série, 45 sont morts à leur domicile (32 % des cas) et nous ne pouvons en tenir compte de façon précise.

1.- SUR LES 95 MALADES DECEDES A L'HOPITAL (68 % des cas) :

- Pour un certain nombre (55), une cause précise est retrouvée, telle . des hémorragies dramatiques,
  . des infections graves.

- Par contre, de nombreux malades (40) ont, au moment de leur mort, l'association de certains symptômes qui ne constituent pas toutefois une cause nette :

  . hyperthermie très fréquente à 40° ou plus, mais cette hyperthermie ne peut être directement la cause de la mort que dans quelques rares cas (où la fièvre atteignait 41,5°) ;

  . état subcomateux sans signes de localisation avec encombrement respiratoire ;

  . ictère dans quelques cas dont le mécanisme n'a pu toujours être précisé.

Cette difficulté de mettre une étiquette précise sur la cause du décès des L.A. est connu depuis bien longtemps.

Ainsi :

- 33 malades sont morts d'hémorragies graves = 35 %

  . dans 15 cas : hémorragie cérébro-méningée
  . dans 16 cas : hémorragie digestive
  . dans 11 cas : syndrôme hémorragique diffus ;
  . dans 1 cas : hémorragie surrénale bilatérale.

- 12 malades sont morts d'infections = 13 %

  . dans 5 cas : septicémie
  . dans 5 cas : infection pulmonaire,
  . dans 2 cas : infection cérébro-méningée

- Dans 10 cas, la cause du décès , bien que précise, est très variée:

. 1 malade meurt en coma diabétique ; le diabète est découvert en même temps que la L.A. ; l'évolution est fatale en quelques jours ;

. 2 malades : perforation gastrique thérapeutique (après de fortes doses de prednisone) ;

. 1 malade : insuffisance surrénale aiguë après arrêt brutal du traitement corticoïde ;

. 1 cas : rupture de rate :
Homme de 32 ans, opéré en urgence pour une rupture de rate . La L.A. est méconnue : l'hémogramme le lendemain et l'examen histologique de la pièce assurent le diagnostic. Le malade meurt 8 jours plus tard. Plusieurs cas de rupture de rate leucosique sont rapportés récemment (45,59).

. 2 cas : coma azotémique ;

. 1 cas : thromboses artérielles multiples d'une L.A. très leucocytosique.

Le type cytologique auquel appartiennent les cellules anormales ne semble pas modifier les circonstances du décès :

- le pourcentage de décès par infections sévères est identique dans les deux types cytologiques (proche de 15 %) ;

- les décès par hémorragies paraissent plus fréquents dans les L.A.M. (37 %) que dans les L.A.L. (20 %), mais cette différence n'est pas significative ;

- le décès avec hyperthermie associée ou non à un autre symptôme n'est pas plus fréquent dans l'un ou l'autre type cytologique.

On peut conclure de la manière suivante :

1.- On est frappé par la relative fréquence d'une étiologie imprécise de la mort, puisque dans 42 % des cas, décédés à l'hôpital, on ne peut retrouver le mécanisme direct.

Dans seulement 58 % des cas, la cause est évidente : hémorragies dans 1/3 des cas.

2.- Le type cytologique ne semble pas modifier les circonstances de la mort.

2.- Y A-T-IL UNE OU PLUSIEURS CAUSES PARTICULIERES DANS LES DECES RAPIDES ? :

- 38 malades sont décédés au cours des trois premières semaines d'évolution thérapeutique :

  • dans 43 % des cas : il s'agissait d'hémorragies (15 malades) ;
  • dans 6 % des cas, il s'agissait d'un syndrome hyperthermique, parfois avec ictère (14 malades),
  • dans 11 % des cas : il s'agissait d'étiologies variées (4 malades).

Ces pourcentages diffèrent peu de ceux observés sur la totalité des maladies, sauf pour les hémorragies :

  • 43 % chez les malades morts avant la quatrième semaine de traitement ;
  • 35 % chez la totalité des malades.

On peut conclure :

Qu'il n'y a pas une cause très spéciale de décès dans les évolutions courtes (3 premières semaines du traitement). Seule l'hémorragie se retrouve avec une grande fréquence, légèrement supérieure à ce qu'elle était déjà pour l'ensemble des malades.

La répartition de ces décès précoces est très inégale dans les deux grands types cytologiques :

  • 3 L.A.L., soit 15 % du total des L.A.L.
  • 31 L.A.M., soit 46 % du total des L.A.M.

Ce fait est un des signes les plus nets de la gravité particulière des L.A.M.

Les publications importantes ne précisent pas toujours en pourcentage les causes de décès :

- GUNZ & HOUGH (55), dans une étude de L.A. chez l'adulte de plus de 50 ans, sur 97 cas, ne relèvent que 11 décès par hémorragie.

- LEACH (65), dans une série de 157 cas, rapporte :

  . 37 % de mort par hémorragie,
  . 47 % de mort par infection,
  . 16 % de mort par ulcération gastro-intestinale .

- BOGGS (21) signale, sur une étude de 322 cas de L.A. :

  . l'hémorragie cause de décès dans = 38 % des L.A.L.
  = 51 % des L.A.M.

  . l'infection, cause de décès dans = 43 % des L.A.L.
  = 33 % des L.A.M.

En outre, l'hémorragie cérébrale est plus fréquente dans les L.A.M,
: l'hémorragie digestive dans les L.A.L.

TRAITEMENT

I.- LA CORTICOTHERAPIE

La corticothérapie est très unanimement utilisée dans le traitement de la leucémie aiguë ; seule la dose utilisée est très variable d'un auteur à l'autre :

- certains sont très partisans de fortes doses (17, 34, 94) ;
- d'autres de doses modérées (21, 26, 112).

La totalité des malades, soit 140 cas, a été traitée par la corticothérapie. Aucune contre-indication n'est apparue suffisante en face du bénéfice éventuel de la corticothérapie.

Dans 3 cas cependant, la corticothérapie a été prudente au début, car il existait un diabète antérieur et 2 fois des ulcères gastriques anciens.

Nous avons regroupé les complications et, dans la mesure du possible, les résultats obtenus en tentant une comparaison entre la prescription des fortes doses et des doses modérées.

A.- COMPLICATION DE LA CORTICOTHERAPIE.

Les 140 malades de la série ont reçu de la prednisone à des doses variables de 30 à 200 mg. par jour.

Les complications observées ont été :

1.- 8 cas de diabète.

2.- 6 cas de troubles psychiques.

3.- Des troubles digestifs.

4.- Une hypokaliémie;

5.- Un cas d'insuffisance surrénalienne aiguë.

6.- Le problème des complications infectieuses sera aussi envisagé.

I.- LE DIABÈTE SUCRÉ

Cette complication existe dans 8 cas, mais 7 fois seulement le diabète est apparu sous corticothérapie.

- Dans un premier cas (malade de 73 ans), existait un diabète antérieur bénin équilibré par le seul régime. La corticothérapie a été faite à doses faibles (25 mg./jour). L'évolution traitée n'a duré qu'un mois pendant lequel le diabète est resté facilement équilibré (glycémie toujours inférieure à 2 g.). Le décès était parfaitement indépendant du diabète.

- Dans 7 autres observations, un diabète apparaît pendant la corticothérapie :

  . il s'agit dans tous les cas, sauf un, de malades de plus de 50 ans ;

  . le délai d'apparition a été : 1 fois de 20 jours,
  4 fois d'un mois
  2 fois de 2 mois.

  . les doses de corticothérapie ont été :

  1 fois inférieure à 50 mg./j.
  dans tous les autres cas : voisins ou supérieurs à 100 mg./j.

. la découverte du diabète a fait modifier la corticothérapie, dont les doses ont été diminuées à 30 ou 50 mg./j. Dans aucun cas, l'arrêt du traitement n'a été nécessaire.

. enfin, dans aucun cas, l'insuline n'a été nécessaire ; aucun décès n'est imputable au diabète.

Ces résultats sont conformes à ceux que rapporte la majorité des auteurs , quelle que soit la raison de la corticothérapie (H. BRICAIRE & J. LEPRAT - 26).

Le fait que, sauf une fois, il s'agit de malades de plus de 50 ans permet de penser qu'il ne s'agit peut-être que de la révélation d'un état diabétique potentiel.

L'apparition d'un diabète, sous corticothérapie de leucose aiguë, n'est donc pas un fait exceptionnel. Si la thérapeutique a dû être modifiée, l'arrêt n'a jamais été nécessaire et ces diabètes n'ont jamais été graves.

II.- LES TROUBLES PSYCHIQUES

Nous ne parlerons que des modifications graves du comportement et non des simples changements de l'humeur très fréquents.

Des troubles psychiques ont été aussi relevés dans 6 cas :

- 4 fois, ils étaient d'intensité modérée et se sont amendés avec la diminution ou l'arrêt de la corticothérapie ;

- 2 fois, ils ont été graves :

. 1 fois chez un sujet de 25 ans, lors de doses quotidiennes de 100 mg. : syndrôme dépressif avec idées de suicide ;

. 1 fois chez un malade de 78 ans, après une dose quotidienne de 150 mg. : alternance d'agitation et de dépression.

Dans les deux cas, le décès (indépendant) est survenu dans les jours suivants , ne permettant pas d'avoir une idée de l'évolution de ces psychoses cortisoniques.

Dans aucun des cas, enfin, il n'a été retrouvé d'antécédents psychiatriques , ni de prédispositionsconstitutionnelles comme cela est classique (R. ESCOUROLLE - 40).

III.- Les Troubles Digestifs

Il s'agit d'un problème plus important et plus complexe aussi :

1.- L'apparition d'intolérance gastrique avec brûlures est très fréquente et semble sans rapport ni avec la dose de prednisone, ni avec la durée du traitement, ni avec l'âge du malade.

Il existe peut-être une susceptibilité individuelle. L'emploi de "protecteurs" gastriques est habituellement efficace.

2.- Le problème de l'ulcère est plus difficile :

Deux malades avaient, avant leur L.A., un ulcère gastrique ancien, traité, guéri : la prednisone prescrite à doses prudentes pour cette raison n'a entraîné aucun réveil de la maladie ulcereuse , ni clinique, ni radiologique.

- dans un cas, il existait seulement de discrètes douleurs épigastriques difficiles à distinguer des banales intolérances et l'autopsie découvre un ulcère gastrique (non perforé) ;
- dans un autre cas, à l'opposé, est apparu un syndrôme clinique de perforation et la vérification anatomique, quelques jours après, n'a découvert qu'un ulcère non perforé.

A l'inverse, chez un malade, deux ulcères perforés gastriques ont été trouvés à l'autopsie alors que n'existait cliniquement qu'un syndrôme douloureux limité.

Une seule fois, il y avait concordance clinique et radiologique pour le diagnostic de perforation (pneumo-péritoine). Le décès est survenu en quelques jours malgré le traitement par aspiration en milieu chirurgical. La vérification n'a pu être faite.

Enfin, dans trois cas, les douleurs épigastriques ont fait soupçonner l'ulcère que la radiographie n'a pas confirmé, ni (une fois) l'autopsie.

Ainsi : - la corticothérapie ne réveille pas toujours l'ulcère de CRUVEILHIER ;

- l'ulcère de la corticothérapie n'est pas rare : 4 cas formels dont un ulcère double ;

- le diagnostic clinique apparaît très difficile et l'erreur a été faite par excès et par défaut (la gravité de certains états l'explique peut-être en partie) ;

- l'évolution de ces ulcères est redoutable et la perforation fréquente (2 fois sur 4).

En revanche, aucune hémorragie d'ulcère n'a été retrouvée avec certitude (saignement diffus).

Le visage particulier de l'ulcère de la corticothérapie, différent de l'ulcère de CRUVEILHIER, a été souvent soulignée (R. DUPUY - 38). Une grande sensibilité au traitement souligne encore l'importance d'un diagnostic qui ne peut être que radiologique (57).

IV.- L'HYPOKALIÈMIE

Le danger du traitement corticoïde a été systématiquement prévenu par la prise orale de potassium et la surveillance du taux sérique de potassium. Aussi, 5 malades seulement ont présenté des crampes parallèlement à une chute de la kaliémie (jamais inférieure à 2,5 mEq). Aucune hypokaliémie grave n'est apparue.

V.- L'Insuffisance Surrénalienne Aiguë

Est responsable du décès dans une observation :

- Nord-Africain de 50 ans, sorti après 3 mois de traitement, n'a pas suivi l'ordonnance prescrivant la poursuite de la corticothérapie à la dose de 75 mg./jour. Il a été réhospitalisé 48 heures plus tard, dans un tableau de collapsus gravissime et mortel en quelques heures. Bien que la vérification ait été impossible, le rôle de l'arrêt du traitement est très possible.

VI.- L'Etude des Complications Infectieuses

Elle nous a paru insoluble dans le cadre des L.A. , du moins dans la mesure où l'on essaie de distinguer le responsable : la maladie elle-même ou la corticothérapie.

Il est indiscutable que la corticothérapie, surtout à fortes doses, favorise les complications infectieuses et les mycoses ; mais il est bien difficile de dire dans quelle mesure : à preuve, le grand nombre d'infections existant avant la corticothérapie : 43 cas sur 136 = 31,5 % des malades.

Ainsi, la responsabilité de la corticothérapie dans les 12 cas d'infection responsable de la mort (12,7 %) est impossible à dire.

Ceci ne retire rien à la hantise des complications infectieuses : à leur diagnostic rapide et à leur traitement énergique, voire même à leur traitement prophylactique systématique.

B.- RESULTATS DE L'EMPLOI DE FORTES DOSES DE PRODNISONE

Nous avons défini les fortes doses de Prednisone par :

- dose supérieure ou égale à 100 mg. par jour, pendant une durée supérieure ou égale à 8 jours.

Cette dose correspond à 2 à 3 mg. par kg. par jour.

Ces fortes doses ont été utilisées chez 46 malades :

- 38 fois au cours du traitement d'attaque :
  - pour 7 L.A.L. (28 % des L.A.L.) ,
  - pour 28 L.A.M. (28 % aussi des L.A.M.) ;
- 3 fois en fin d'évolution ou lors de la rechute ;
- 5 fois au milieu de l'évolution.

I.- COMPLICATIONS OBSERVEES : au cours de cette corticothérapie à fortes doses :

- sur les 8 cas de diabète, 5 appartiennent à ce groupe qui ne fait qu'un tiers des malades (46 sur 140) ;
- 3 ulcères sur les 4 ulcères de la corticothérapie sont dans ce groupe (dont les 2 ulcères perforés mortels) ;
- Une des deux psychoses corticoniques s'y trouve également.

Bien que les chiffres soient faibles, il nous apparaît que l'emploi des fortes doses multiplie les risques de la corticothérapie, tout spécialement les ulcères.

II.- RESULTATS OBTENUS PAR LA CORTICOTHERAPIE A FORTES DOSES :

Bien entendu, il ne s'agit pas d'un traitement exclusif. La quasi-totalité des malades (sauf 4) ont eu en même temps une chimiothérapie par la 6-Mercaptopurine, tout comme ceux qui n'ont eu que des doses plus faibles de prednisone.

Dans 8 cas où les fortes doses de prednisone ont été prescrites en cours d'évolution ou près de son terme, l'interprétation de son bénéfice éventuel est très difficile et nous ne parlerons que des 38 malades ayant eu d'emblée cette corticothérapie à fortes doses.

Comparaison avec la totalité des malades

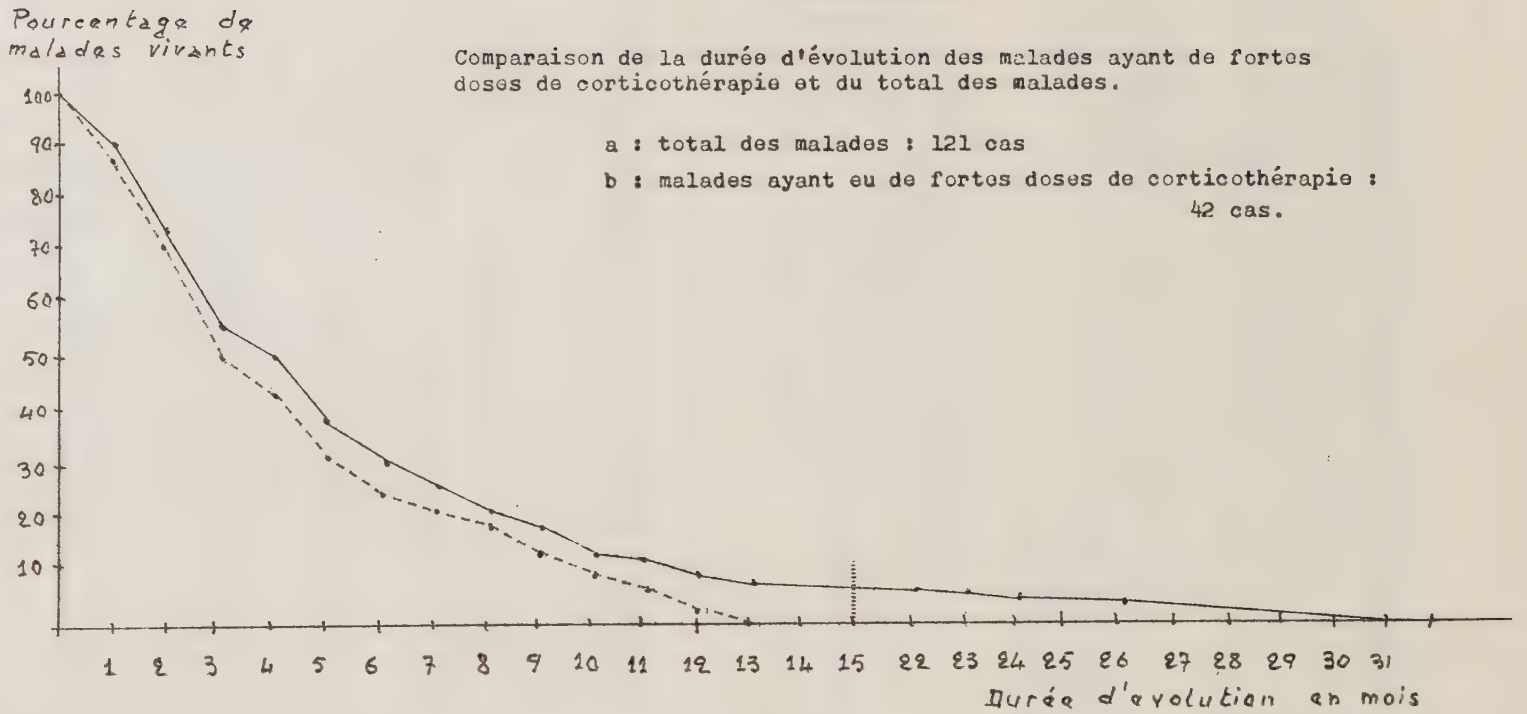
	36 cas (fortes doses)	120 cas (total)
Rémission complète	5 cas (14 %)	15 cas (12,5 %)
Amélioration	9 cas (25 %)	37 cas (30,8 %)
Echec	22 cas (61 %)	68 cas (56,7 %)

Aucune différence importante n'apparaît sur ces résultats ne permettant pas sur ces chiffres globaux de parler de bénéfice dû aux fortes doses.

L'analyse selon le type cytologique donne les résultats suivants :

	L.A.L.		L.A.M.	
	6 cas	22 cas	27 cas	85 cas
Rémission complète	$3_{50\%}$	$7_{32\%}$	$2_{7\%}$	$8_{9,5\%}$
Amélioration	$2_{33\%}$	$10_{45\%}$	$5_{18,5\%}$	$23_{27\%}$
Echec	$1_{17\%}$	$5_{23\%}$	$20_{74,5\%}$	$54_{63,5\%}$
	Fortes doses	total	Fortes doses	total

C O U R B E 13



Comparaison de la durée d'évolution des malades ayant de fortes doses de corticothérapie et du total des malades.

a : total des malades : 121 cas

b : malades ayant eu de fortes doses de corticothérapie : 42 cas.

1.- Pour les L.A.L. :

Le nombre limité de cas rend difficile une conclusion ; il y a peut-être un certain bénéfice avec l'utilisation de fortes doses.

2.- Pour les L.A.M. :

Les malades sont plus nombreux ; il n'est pas possible de conclure à un meilleur résultat dans les cas de fortes doses de corticothérapie. Les pourcentages sont même légèrement moins favorables.

La courbe de survie a été tracée pour les deux groupes :

a.- Total des malades : 121 cas.

b.- Traités par fortes doses de cortancyl : 42 malades

(courbe n°13)

Cette représentation graphique, elle aussi, ne permet pas de mettre en évidence un meilleur résultat avec l'emploi de fortes doses de prednisone.

EN CONCLUSION :

L'utilisation de fortes doses de prednisone nous paraît augmenter le nombre de complications du traitement (plus de diabètes et plus d'ulcères avec 2 cas mortels).

Ces fortes doses ne paraissent pas ici avoir donné un résultat supérieur à celui des doses plus modérées , ni pour la survenue de rémissions, ni pour la durée d'évolution et quelque soit le type cytologique. Ces résultats sont toutefois à interpréter avec prudence, notamment pour les L.A.L. en raison du faible nombre de cas dans ce groupe.

Dans la publication de J. WITTS (112) (1963) sur 108 adultes :

3 groupes de malades sont séparés :

- H : recevant de fortes doses de corticoïdes
  37 malades — 250 mg. de A-Cortisone par jour, pendant 2 semaines (traitement d'attaque).

- L : recevant de faibles doses
  36 malades — 40 mg. de A-Cortisone par jour, pendant 3 semaines (traitement d'attaque) ;

- O : recevant seulement la chimiothérapie :
  36 malades — 6-Mercaptopurine = 2,5mg./jour (que reçoivent aussi les deux autres groupes).

L'étude de la durée de survie, rapportée par l'auteur, montre :

- 73 % de morts dans le premier mois pour le groupe H
- 33,4 % " " " L
- 34,2 % " " " O

La différence est significative entre H et L ou O.

Pour cet auteur, les résultats semblent être une condamnation de l'emploi de fortes doses de prednisone.
En réalité, l'accord est loin d'être unanime dans l'emploi de ces fortes doses : DUBOIS-FERRIERE (39) , HILL (59) ; GRANVILLE (54) ; RANNEY (97) ; SHANBROM (102).

II.- CHIMIOTHERAPIE PAR LA 6 MERCAPTO-PURINE

La 6-Mercapto-purine , découverte après les antifoliques, mise au point par ELION (1952) a été expérimentée par BURCHENAL (29) dès 1953, puis utilisée par de nombreux auteurs dans le monde entier. Son rôle a été indiscutablement prouvé par l'élévation de la moyenne de survie (8, 29, 36, 44, 57). Elle reste après dix ans toujours employée, notamment dans les L.A.M. , pour lesquelles elle reste le seul médicament relativement actif (15 % de rémissions complètes contre moins de 10 % pour les autres thérapeutiques) (47 p. 189). De plus, elle est parmi les moins dangereuses vis-à-vis des éléments normaux de la moëlle.

- Sur nos 140 cas, 116 malades ont été traités par la 6-Mercapto-purine, 24 malades n'ont pas reçu de chimiothérapie. Les raisons de la non-prescription de cette thérapeutique ont été :

  . 17 fois l'existence d'une leucopénie importante ;

  . 7 fois une altération très sévère del'état général (16 malades du groupe sont décédés en moins d'une semaine).

Le résultat de la chimiothérapie par la 6-Mercapto-purine a été étudié dans le chapître des rémissions.

Nous aborderons ici les deux problèmes particuliers que posent la chimiothérapie chez les malades leucopéniques au début de leur maladie et chez ceux dont le chiffre des plaquettes est inférieur à 40.000 par mm3.

Nous rechercherons ensuite les complications imputables à cette chimiothérapie.

- D'autres traitements sont expérimentés depuis quelques années par différents auteurs :
  - . la cyclophosphamide (81) ;
  - . la leurocristine (13,63, 82) ;
  - . le méthylglyoxal bis (guanylhydrazone)
    - = seul (83)
    - = en le comparant à la 6-M.P. (68)
    - = en association avec la 6-M.P. (15)

Une autre voie est ouverte par les essais de greffe médullaire (56, 78, 106)

A.- ANALYSE DE LA CHIMIOTHERAPIE (6 MERCAPTOPURINE) DANS LES LEUCOSES AIGUES AVEC LEUCOPENIE INITIAL

Les leucoses aiguës avec leucopénie initiale sont fréquentes : sur 139 malades, 49, soit 35,2 %, ont moins de 4.000 leucocytes par mm3 au premier examen.

L'incidence pronostique de la leucopénie a déjà été envisagée de façon globale : sur le plan de la durée d'évolution totale, il n'est pas apparu de caractère péjoratif pour le groupe des leucopéniques.

Nous tenterons d'étudier plus en détail ce groupe des leucopéniques en envisageant les problèmes que pose chez la chimiothérapie.

- 41 malades ont été retenus, comprenant :
  - 8 L.A.L.
  - 29 L.A.M.
  - 1 L.A. indifférenciée
  - 3 de type cytologique inconnu ;

proportions qui sont très proches de celles du total.

Le problème de la chimiothérapie chez les leucopéniques correspond à deux questions :

- est-elle bénéfique ?
- est-elle dangereuse ?

L'étude se heurte à plusieurs difficultés :

- grande hétérogénéité des évolutions rendant difficile le classement par groupes éventuellement comparables. La nécessité par là de groupes nombreux avec donc peu de cas pour chaque ;
- l'incidence du type cytologique : en l'absence de chimiothérapie, les L.A.M. et les L.A.L. soumises à la seule corticothérapie ne sont peut-être pas assimilables.

Ces réserves faites, nous étudions parallèlement deux groupes :

A.- : malades traités d'emblée par l'association : Purinethol-Cortancyl ; 17 cas ;

B.- : malades traités d'emblée par le seul Cortancyl : 24 cas.

La comparaison grossière des deux groupes montre une moyenne de durée d'évolution de :

- 7 mois pour le groupe A,
- 5 mois pour le groupe B.

Cette comparaison brutale est sujette à critiques :

- non pas en raison de différence de type cytologique car les répartitions sont voisines :

  - 11 L.A.M.
  - 3 L.A.L. dans le groupe A
  - 3 inconnues

  - 18 L.A.M.
  - 5 L.A.L. dans le groupe B
  - 1 L.A. indifférenciée

- mais parce que les cas diffèrent par bien d'autres points : l'analyse de la clinique révèle un plus grand nombre de cas "graves" d'emblée dans le groupe B. Cette gravité étant d'ailleurs souvent la raison de la non-prescription du Purinethol

L'analyse plus détaillée nous a amené à distinguer plusieurs points :

- le premier est l'évolution de la leucoblastose sanguine qui peut disparaître ou persister ;

- le deuxième est l'évolution de la leucopénie qui s'aggrave ou s'améliore ;

- le troisième est la distinction des évolutions favorables des décès rapides (avant le troisième mois d'évolution totale).

De ces trois points :

- le premier est le but immédiat,
- le deuxième le danger
- le troisième le résultat.

Ainsi, nous distinguons dans chacun des deux groupes A et B qui reçoivent ou non une chimiothérapie d'emblée, les sous-groupes correspondant ou non à la disparition de la leucoblastose sanguine. Dans chacun de ces sous-groupes, nous préciserons les cas favorables des décès rapides. L'évolution de la leucopénie étant précisée dans chaque cas.

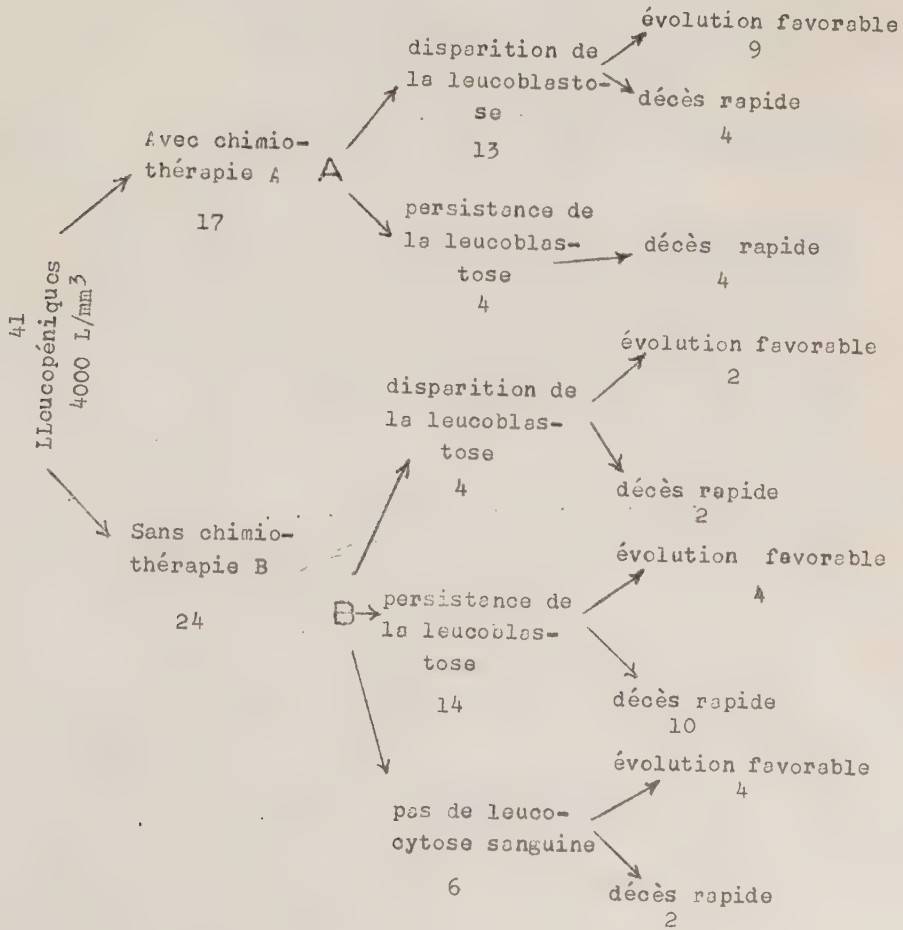


TABLEAU N° 3

GROUPE A

= 17 cas

		I DEPART			II 1ère Evolution			III 2ème Evolution		
		Leucocytes	Leucoblastes	Délai j.	Leucocytes	Leucoblastes	Délai j	Leucocytes	Leucoblastes	
disparition de la leucoblastose 13	évolution favorable 9	3.800	40 %	35	200	0	90	1.000	0	
		1.500	30 %	30	500	0	15	4.000	0	
		3.000	70 %	7	800	0	8	1.000	0	R C
		2.400	40 %	7	600	0	21	15.000	0	R C
		1.600	18 %	25	1.600	0	60	7.000	0	
		1.400	4 %	10	1.000	0	60	8.000	0	
		3.600	82 %	35	200	0	15	7.000	0	R C
		2.800	60 %	35	500	0	15	1.200	0	
		1.700	31 %	30	1.500	0	30	4.000	0	
	évolution défavorable 4	2.400	50 %	60	200	0	8	200	10 %	+
		2.600	25 %	45	1.500	0	15	1.000	0	+
		2.200	13 %	21	600	0	15	4.000	0	+
		2.800	7 %	21	6.000	0	2	4.000	0	+
	favorable 0									
persistance de la leucoblastose 4	4	800	40 %	4	1.000	90 %	+			
		1.400	80 %	9	1.500	50 %	+			
		800	10 %	15	1.000	5 %	+			
		800	5 %	16	600	5 %	+			

I.- GROUPE A = 17 CAS

Leucoses aiguës, avec leucopénie initiale, traitée d'emblée par la chimiothérapie : 6-Mercapto-purine (associée à la Δ cortisone) = 17 cas. (Tableau N° 3)

1.- Dans ce groupe la disparition de la leucoblastose est observée 13 fois dans des délais variant de 7 à 60 jours .

- Sur ces 13 cas, il y a :

  • 4 décès rapides,

  • 9 cas favorables (les cas favorables sont ceux où l'évolution se poursuit après la disparition de la leucoblastose).

    La durée d'évolution moyenne de ces 9 cas est de 11 mois. Parmi eux, il y a 3 rémissions complètes

- La disparition de la leucoblastose sanguine qui, au départ, variait de 4 à 82 %, se fait toujours au prix d'une aggravation de la leucopénie. L'institution du Purinethol comporte donc non pas le risque, mais l'obligation de l'aggravation de la leucopénie.

Des chiffres impressionnants de leucocytes sont ainsi observés :

- 200 leucocytes par mm3 : 3 fois
- 500 leucocytes par mm3 : 2 fois
- 600 leucocytes par mm3 : 3 fois
- 800 leucocytes par mm3 : 1 fois.

L'évolution de ces leucopénies sévères n'apparaît pas dramatique :

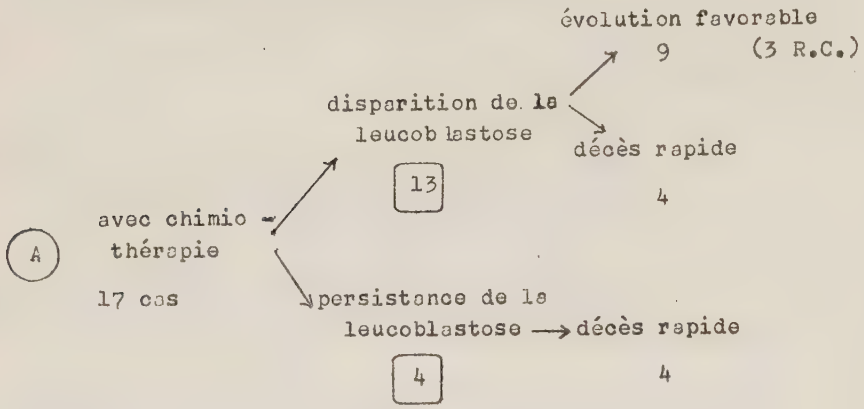
- 8 cas sur 13 se réparent du 15ème au 60ème jour.

Parmi les 4 décès rapides, 2 seulement meurent en leucopénie.

2.- Lorsque la leucoblastose sanguine **porsiste** : il n'y a aucune évolution favorable.

- Il s'agit de 4 décès rapides survenus de 4 à 16 jours après l'institution du traitement ;

- dans les 4 cas, la leucopénie ne s'est guère modifiée.



II.- GROUPE B : 24 CAS

Leucoses aiguës avec leucopénie initiale non traitée d'emblée par la chimiothérapie (recevant seulement de la cortisone) = 24 cas. (Tableau N° 4)

Les résultats observés sont assez différents de ceux du groupe A .

1.- La disparition de la leucoblastose est observée dans 4 cas dans des délais variant de 8 à 30 jours.

- Sur ces 4 cas :
  - 2 ont une évolution favorable qui correspond à deux rémissions complètes ;
  - les 2 autres malades sont décédés rapidement.
- La leucopénie initiale variait de 1.600 à 2.400 :
  - dans 3 cas, elle s'aggrave "spontanément" et tombe à 400 ,
  - une seule fois, elle s'améliore à 4.000

Les deux décès rapides se produisent au moment de la leucopénie sévère.

2.- La persistance de la leucoblastose est observée dans 14 Cas :

- 4 d'entre eux ont une évolution favorable , mais il faut faire à leur propos une réserve importante.

  De ces 4 cas :
  - 3 ont corrigé rapidement leur leucopénie, ce qui a permis secondairement l'adjonction de la chimiothérapie. La poursuite de l'évolution de ces 3 malades ne peut donc être mise sans réserves à l'actif du traitement par la 6-Mercapto-purine ;
  - le 4ème malade a d'abord vu s'aggraver sa leucopénie, dont la correction a été très lente.

TABLEAU N° 4

GROUPE B = 24 cas		I DEPART Leucocytes	I DEPART Leucoblastes	Délai j.	II 1' Evolution Leucocytes	II 1' Evolution Leucoblastes	
Disparition de la Leucoblastose	Evolution favorable	1.600	30 %	8	400	0	R C
2		2.400	7 %	15	4000	0	R C
4	Evolution défavorable	2.200	2 %	30	400	0	+
2		2.000	50 %	17	400	0	+
Persistance de la Leucoblastose	Evolution favorable	4.000	13 %	15	4.500	10 %	) Chimiot.
		800	12 %	21	7.000	3 %	) ultér.
		1.400	6 %	18	6.000	75 %	)
14	4	3.400	8 %	90	800	25 %	
	Evolution défavorable	800	37 %	8	1.000	75 %	+
		1.800	22 %	15	1.000	25 %	+
		2.000	50 %	8	8.000	85 %	+
		2.000	20 %	30	2.500	90 %	+
	10	200	20 %	15	800	50 %	+
		1.600	75 %	15	2.000	50 %	+
		1.200	2 %	8	600	65 %	+
		600	75 %	8	1.000	10 %	+
		1.600	60 %	T			
			5 %	T			
Pas de Leucoblastose sanguine	Evolution favorable	1.200	0	21	7.500	0	) Chimiot.
		1.000	0	60	10.000	0	) ultér.
		1.600	0	75	10.000	0	)
	4	600	0	35	400	0	)
6	Evolution défavorable	600	0	+			
		600	0	+			
	2						

- Chez 10 malades, l'évolution est défavorable et le décès survient rapidement : dans leur courte évolution, on observe pour presque tous les cas, une augmentation du chiffre de leucoblastes sanguins, la leucopénie étant capricieuse.

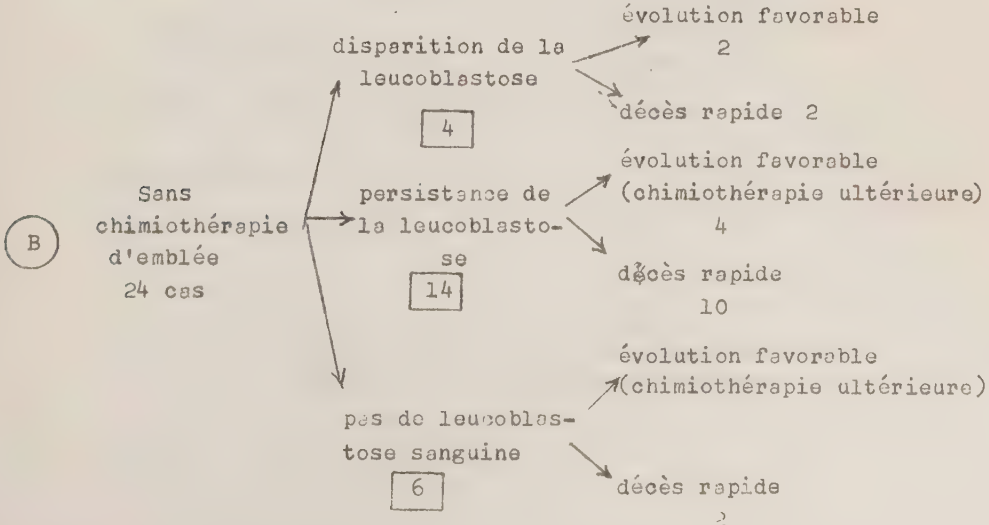
3.- Enfin, dans ce groupe B, apparaît une dernière catégorie de malades : ceux qui n'avaient aucun leucoblaste circulant.

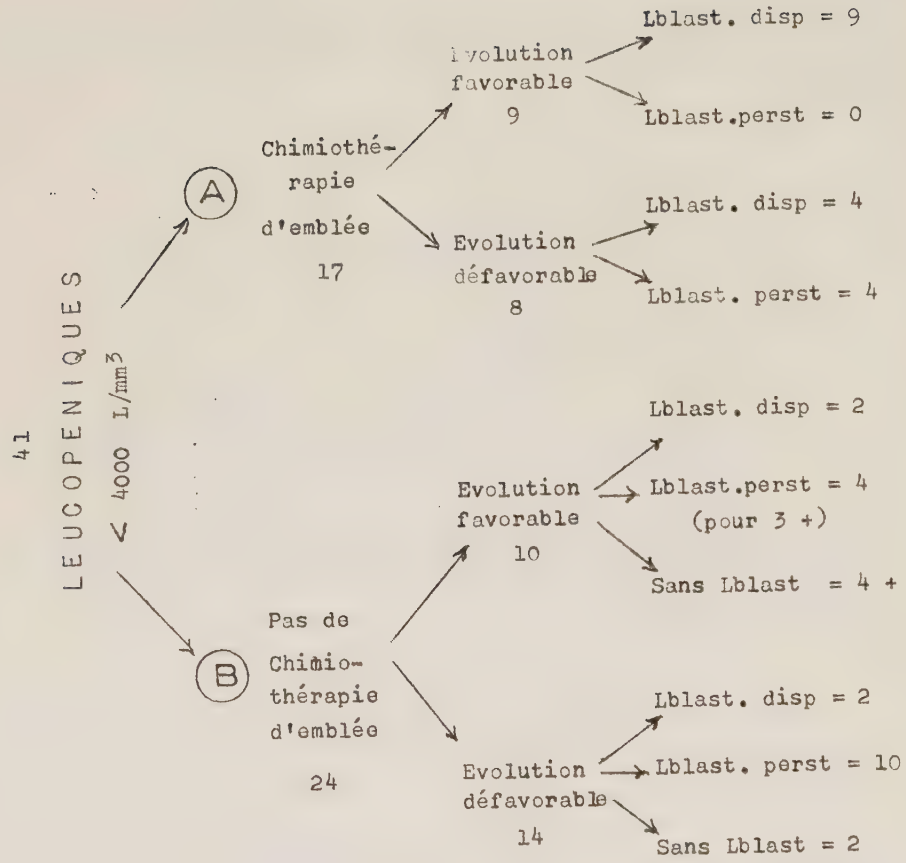
La présence de la leucopénie associée à l'absence de leucoblastes circulants a été la raison de l'abstention chimiothérapique.

Il s'agit de 6 malades :

- 2 d'entre eux meurent rapidement;
- les 4 autres ont une évolution favorable :
  - pour 3, la leucopénie s'est corrigée sans que des leucoblastes sanguins apparaissent ; ce qui a autorisé secondairement la chimiothérapie ;
  - le 4ème malade a également reçu de la chimiothérapie dans un deuxième temps malgré la stabilité de sa leucopénie.

Pour ces 4 cas favorables, il faut donc faire la même réserve que précédemment : l'évolution favorable ne peut être accordée à l'absence de chimiothérapie puisque secondairement elle a pu être instituée.





+ - reçoivent secondairement de la 6 MP

Il résulte de ce qui précède que :

1.- SI L'ON COMPARE LE NOMBRE D'EVOLUTIONS DITES FAVORABLES AUX DECES RAPIDES,

on observe une différence entre les deux groupes de malades recevant ou ne recevant pas une chimiothérapie d'emblée.

GROUPE A recevant une chimiothérapie d'emblée = 17 cas

- 9 évolutions favorables ;
- 8 décès avant le troisième mois.

GROUPE B ne recevant pas de chimiothérapie d'emblée = 24 cas;

- 10 évolutions favorables
- 14 décès avant le troisième mois.

Encore , faut-il signaler que :

- parmi les 10 évolutions favorables, 7 malades reçoivent secondairement une chimiothérapie.

2.- SI L'ON COMPARE LES EVOLUTIONS EN FONCTION DE LA LEUCOBLASTOSE :

Lorsque la leucoblastose sanguine disparaît :

- 11 évolutions favorables
- 6 décès rapides.

Lorsque la leucoblastose persiste :

- 4 évolutions favorables,
- 14 décès rapides.

3.- LA DISPARITION DE LA LEUCOBLASTOSE

Elle apparaît plus fréquente dans le groupe A (chimiothérapie d'emblée) que dans le groupe B (cortancyl seul).

- Disparition de la leucoblastose :

  . groupe A : 13 fois
  . groupe B : 4 fois.

- Persistance de la leucoblastose :

  . groupe A : 4 fois
  . groupe B : 14 fois

Ces faits semblent autoriser à conclure à l'intérêt de la chimiothérapie d'emblée dans ces L.A. avec leucopénie initiale.

4.- L'ANALYSE DU TYPE CYTOLOGIQUE

Doit-elle nuancer la conclusion ?

En ne prenant que les cas ayant une leucoblastose sanguine, il y a

= 25 L.A.M. et

= 6 L.A.L.

- Sur les 25 L.A.M. :

  . 11 reçoivent une chimiothérapie d'emblée (groupe A)
    = 5 ont une évolution favorable
    = 6 ont une évolution défavorable ;

  . 14 appartiennent au groupe B (cortancyl seul) :
    = 4 ont une évolution favorable,
    = 10 ont une évolution défavorable.

- Sur les 6 L.A.L. :

. 3 sont dans le groupe A :
= 2 cas favorables
= 1 décès rapide ;

. 3 sont dans le groupe B :
= 2 cas favorables
= 1 décès rapide.

Il semblerait donc que l'intérêt de la chimiothérapie d'emblée ne concerne que les L.A.M. et non les L.A.L.

5.- POUR LES CAS SANS LEUCOBLASTOSE SANGUINE,

qui appartiennent tous au groupe B - sans chimiothérapie d'emblée - la proportion de cas favorables : 4 sur 6, s'écarte du résultat global du groupe B. Et pour autant que l'on puisse conclure sur un groupe aussi faible, l'abstention de la chimiothérapie semble justifiée.

6.- QUANT A L'EVOLUTION DE LA LEUCOPENIE ,

Elle apparaît très variable et toute moyenne est difficile et critiquable :

- 8 malades sont décédés rapidement avec une leucopénie grave inférieure à 1.000 :

. 2 seulement appartiennent au groupe A ;
. 6 au groupe B.

Ces chiffres ne permettent pas de mettre en cause la chimiothérapie (le rapport leucopénie-décès n'est peut-être pas d'ailleurs de cause à effet).

- Si l'on analyse les plus sévères aggravations des leucopénies inférieures ou égales à 500 leucocytes par mm3, il y a 9 malades :

. 6 vont guérir leur leucopénie,
. 3 meurent rapidement.

- Enfin, si l'on s'attache aux cas les plus favorables : des 5 rémissions complètes , 4 sont passées par un stade de leucopénie inférieure à 1.000.

Il semble donc bien difficile de parler de chiffre d'alarme de leucopénie. De plus, les variations du chiffre de globules blancs sont importantes et parfois très rapides. Un contrôle de la moëlle sternale est certainement un guide très utile dans le cas des leucopénies sévères sous chimiothérapie (J. BOUSSER 22).

EN CONCLUSION :

Cette analyse permet de conclure que la chimiothérapie utilisée d'emblée dans les L.A. avec leucopénie initiale a été utile, sauf pour les L.A.L. et les leucoses aiguës sans leucoblastose périphérique initiale.

Mais cette conclusion doit être énoncée avec une réserve importante, car elle est déduite assez indépendamment de l'état clinique initial ; or, la sévérité de l'état général a été, dans certains cas, une raison importante de l'abstention de la chimiothérapie.

B.- ANALYSE DE LA CHIMIOTHERAPIE DANS LE CAS DE THROMBOPENIE INITIALE

Nous avons considéré comme chiffre sévère de thrombopénie les chiffres inférieurs ou égaux à 40.000 plaquettes par mm3. Chez de tels malades, la chimiothérapie a été utilisée parfois, mais non toujours. La comparaison des deux groupes nous permet ainsi d'apprécier le danger que représente la 6-Mercapto-purine.

Tous les résultats sont consignés dans le tableau ci-joint.

26 malades avaient initialement une thrombopénie sévère :

- 4 malades sont morts très rapidement (en moins d'une semaine) :
  - . aucun, d'ailleurs, n'a été traité
  - . un seul est mort d'hémorragie.

  Nous les avons exclus des deux groupes suivants , en raison de la sévérité de leur état, la thrombopénie n'en étant qu'un des éléments.

- Sur les 22 malades restants :
  - . 12 ont reçu une chimiothérapie,
  - . 10 n'ont eu que du Cortancyl.

L'analyse du tableau montre que l'augmentation du chiffre des plaquettes est peut-être un peu plus fréquente dans le groupe sans 6-Mercapto-purine (7 sur 10) que dans le groupe avec 6-Mercapto-purine (6 sur 12) . C'est seulement dans ce groupe traité que l'on trouve une aggravation de la thrombopénie.

En revanche, les décès par hémorragies ne sont pas plus nombreux dans le groupe recevant de la chimiothérapie (3 sur 12) que dans l'autre groupe (4 sur 10).

A propos du type cytologique, on peut remarquer qu'il y a 6 L.A.L. sur les 26 cas de thrombopénie sévère initiale et 17 L.A.M.

Et dans les décès par hémorragies : 6 L.A.M. et aucune L.A.L.

En conclusion :

Il ne paraît pas possible sur cette étude d'attribuer à la chimiothérapie un effet dangereux sur la thrombopénie ou une augmentation des décès par hémorragies.

C.- COMPLICATIONS IMPUTABLES À LA CHIMIOTHERAPIE

La 6-Mercapto-purine a été dans l'ensemble bien tolérée. C'est la moins toxique pour la moëlle des chimiothérapies utilisées dans les L.A. (44 p. 188).

1.- DANS NOTRE SERIE,

SEUL, UN CAS D'ICTERE

peut être indiscutablement imputable à ce traitement.

Apparu après un mois après le début du traitement, après quelques jours d'asthénie avec anorexie et vomissements sans fièvre, l'ictère généralisé a duré trois semaines. Il existait une hépatomégalie, mais pas de splénomégalie.

Les examens biologiques ont révélé la présence de seld et pigments dans les urines sans augmentation du stercobilinogène fécal, une hyperbilirubinémie mixte ; le chiffre des transaminases pyruviques était modérément élevé à 454 Unités. Le cholestérol total et estérifié était normal , le chiffre des protides également, les réactions de floculation négatives.

La 6-Mercapto-purine a été interrompue dès l'apparition de l'ictère. Elle a été reprise 15 jours après la fin de l'ictère, lors de la réapparition de la leucoblastose sanguine. L'ictère a rechuté 10 jours après avec le même tableau biologique. La malade est décédée 15 jours plus tard au cours d'un syndrôme douloureux épigastrique ayant fait évoquer une perforation ulcéreuse.

Ce type d'ictère a plusieurs fois été décrit au cours du traitement par la 6-Mercapto-purine (30, 44, 45, 70). Il est considéré comme une hépatite cytolytique (4).

Les véritables complications de la chimiothérapie sont d'ordre hématologique ; il s'agit essentiellement des leucopénies et des thrombopénies secondaires.

Nous les étudierons séparément.

2.- ETUDE DE LA LEUCOPENIE SECONDAIRE APRES CHIMIOTHERAPIE

L'étude porte sur 90 malades non leucopéniques : ayant plus de 4.000 leucocytes par mm3 lors de l'examen initial. 75 d'entre eux ont reçu de la 6-Mercapto-purine.

Sur ces 75 malades, 21, soit 28 %, ont eu à un moment de leur évolution, une diminution de leur chiffre de leucocytes au-dessous de 1.000 par mm3.

- Des doses très variables de 6-Mercapto-purine ont induit la survenue de cette leucopénie :

  . les doses extrêmes sont 12.900 mg. et 300 mg.
  . la moyenne est de 2 728 mg.

  La posologie quotidienne de la 6-Mercapto-purine est presque toujours de 150 mg.

- La chiffre initial de la leucocytose initiale n'a aucune incidence sur l'apparition de la leucopénie. Celle-ci a, en effet, été observée après des leucocytoses initiales très élevées aussi bien qu'après des chiffres normaux
  (chiffres extrêmes : 360.000 et 5.600 leucocytes par mm3)

- La durée de la thérapeutique (liée à la dose totale de médicament) est également très variable :

  . en effet, les délais observés varient de 2 à 86 jours,
  . la moyenne étant de 18 jours.

- Plusieurs exemples peuvent être cités :

  . 300.000 leucocytes par mm3 et 86 % de lymphoblastes, leucopénie à 600 par mm3 après 86 jours de 6-Mercapto-purine

  . leucocytose à 51.200 par mm3 : en 2 jours, après 300 mg. de 6-Mercapto-purine, leucopénie à 200.

  . Dans deux cas identiques : 90.000 leucocytes par mm3 et envahissement leucoblastique périphérique de 80 % , même leucopénie à 250, une fois en 40 jours, l'autre fois en 10 jours.

  . Les 8.600 leucocytes initiaux, après 5 jours de 6-Mercapto-purine disparaissent totalement. Deux semaines plus tard, les leucocytes sont revenus au chiffre de 3.200 par mm3, sans aucun leucoblaste sanguin (la chimiothérapie avait été interrompue lors de cet accident). Le malade est mort brutalement d'une perforation d'ulcère gastrique thérapeutique peu après.

- Parmi ces 21 cas de leucopénie secondaire à la thérapeutique, il y a :

  = 8 L.A.M.
  = 12 L.A.L.

  Les leucopénies secondaires sont plus fréquentes dans les L.A.L.

- La chute des leucocytes peut se prolongée ou survenir après l'arrêt de la chimiothérapie (jusqu'à trois semaines dans un cas).

  Par contre, dans 3 cas, la thérapeutique a été poursuivie malgré la leucopénie et le chiffre des leucocytes est cependant revenu à la normale, ou presque.

- 4 malades sont morts au moment de la leucopénie secondaire extrême : il s'agit de 4 L.A.L. Mais la relation entre la leucopénie et le décès est difficile à établir :

  (dans 1 cas : anémie,
  dans 3 cas : syndrôme hyperthermique).

EN CONCLUSION :

L'apparition d'une leucopénie sous traitement chimiothérapique par la 6-Mercapto-purine n'est pas rare : 21 cas , soit 28 %, chez des malades dont le chiffre de globules blancs initiaux est normal ou élevé. Elle ne justifie pas toujours l'interruption du traitement (94).

Elle est cependant beaucoup moins fréquente que dans le groupe ayant une leucopénie au départ.

On peut souligner l'extrême variabilité de la dose comme de la durée du traitement. Aucun chiffre de leucocytose initial ne met à l'abri d'une chute parfois spectaculaire.

Ces leucopénies secondaires semblent plus fréquentes dans les L.A.L.

3.- ETUDE DE LA THROMBOPENIE SECONDAIRE APRES CHIMIOTHERAPIE

Sur 84 malades ayant un chiffre de plaquettes initial supérieur à 40.000 par mm3, traités par la 6-Mercapto-purine, 29, soit 34,5 %, ont eu une thrombopénie secondaire à moins de 40.000 plaquettes par mm3 :

- Le chiffre de plaquettes initial de ces 29 malades est variable , mais presque toujours abaissé :
  - . 25 ont entre 40.000 et 100.000 plaquettes,
  - . 4 seulement ont plus de 100.000 plaquettes.

- Les doses de 6-Mercapto-purine ayant provoqué une thrombopénie secondaire vont de 300 mg. à 6 750 mg. ; le chiffre moyen est de 2 090 mg.

- La durée de la thérapeutique, très variable, est compris entre 2 et 45 jours ; la moyenne est de 14 jours.

- Le type cytologique n'intervient pas : les L.A.L. et les L.A.M. sont représentées par un pourcentage égal de malades dans ces accidents thrombopéniques.

- Dans 8 cas, il y a une leucopénie secondaire associée à la thrombopénie :

  . dans 4 cas, les phénomènes surviennent en même temps ;

  . dans 4 cas, la thrombopénie précède la leucopénie.

La comparaison des moyennes de doses et de durées entraînant une leucopénie et une thrombopénie secondaires montre que le danger de thrombopénie précède peut-être légèrement celui de leucopénie.

Doses (moyenne)	Durées (moyenne)	
2 738 mg.	18 jours	leucopénie secondaire
2 090 mg.	14 jours	thrombopénie secondaire

- 3 malades sont morts au moment de la survenue de cette thrombopénie secondaire dont 2 d'hémorragies.

EN CONCLUSION :

Les thrombopénies (inférieures à 40.000 plaquettes par mm3) observées sous chimiothérapie sont fréquentes : 1/3 des cas, survenant après doses et délais très variables.

Dans 2 cas seulement , le décès par hémorragie est observé au moment de cette thrombopénie.

Le type cytologique ne semble pas intervenir.

LES LEUCOSES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES DE L'ADULTE

Nous avons tenté de regrouper les points particuliers à ce type cytologique, c'est-à-dire les distinctions existant avec les L.A.M. beaucoup plus fréquentes chez l'adulte :

- Les L.A.L. représentent 25 cas, soit 19,5 % du total : c'est la fréquence signalée par plusieurs auteurs ;

- Il existe un peu plus de cas féminins de L.A.L. (60 %) que de L.A.M. (37 %). Mais la différence n'apparaît pas significative.

- Sur la courbe des âges, ces L.A.L. semblent prolonger les formes de l'enfant. L'égalité des types cytologiques se trouve vers 15 ans ; au-delà , les L.A.L. diminuent régulièrement de fréquence (1er chapître).

- Les symptômes révélateurs de la maladie n'ont rien de particulier lorsqu'il s'agit du type lymphoblastique. En revanche, la durée de la période "pré-thérapeutique " semble plus courte que pour les L.A.M.

- Au premier examen clinique, l'atteinte leucosique viscérale est fréquente (surtout pour les organes hématopoïétiques) et les hémorragies viscérales beaucoup plus rares.

- L'examen hématologique initial ne montre pas d'individualité pour les chiffres de leucocytes , plaquettes, ni pour les leucoblastes sanguins, mais l'anémie sévère est moins fréquente et l'envahissement médullaire,peut être plus souvent important.

- L'évolution des L.A.L. s'écarte assez nettement de celle des L.A.M.

  En ce qui concerne les rémissions : elles sont plus fréquentes chez l'adulte dans les L.A.L. que dans les L.A.M. et ce caractère rappelle les L.A.L. de l'enfant. Toutefois,

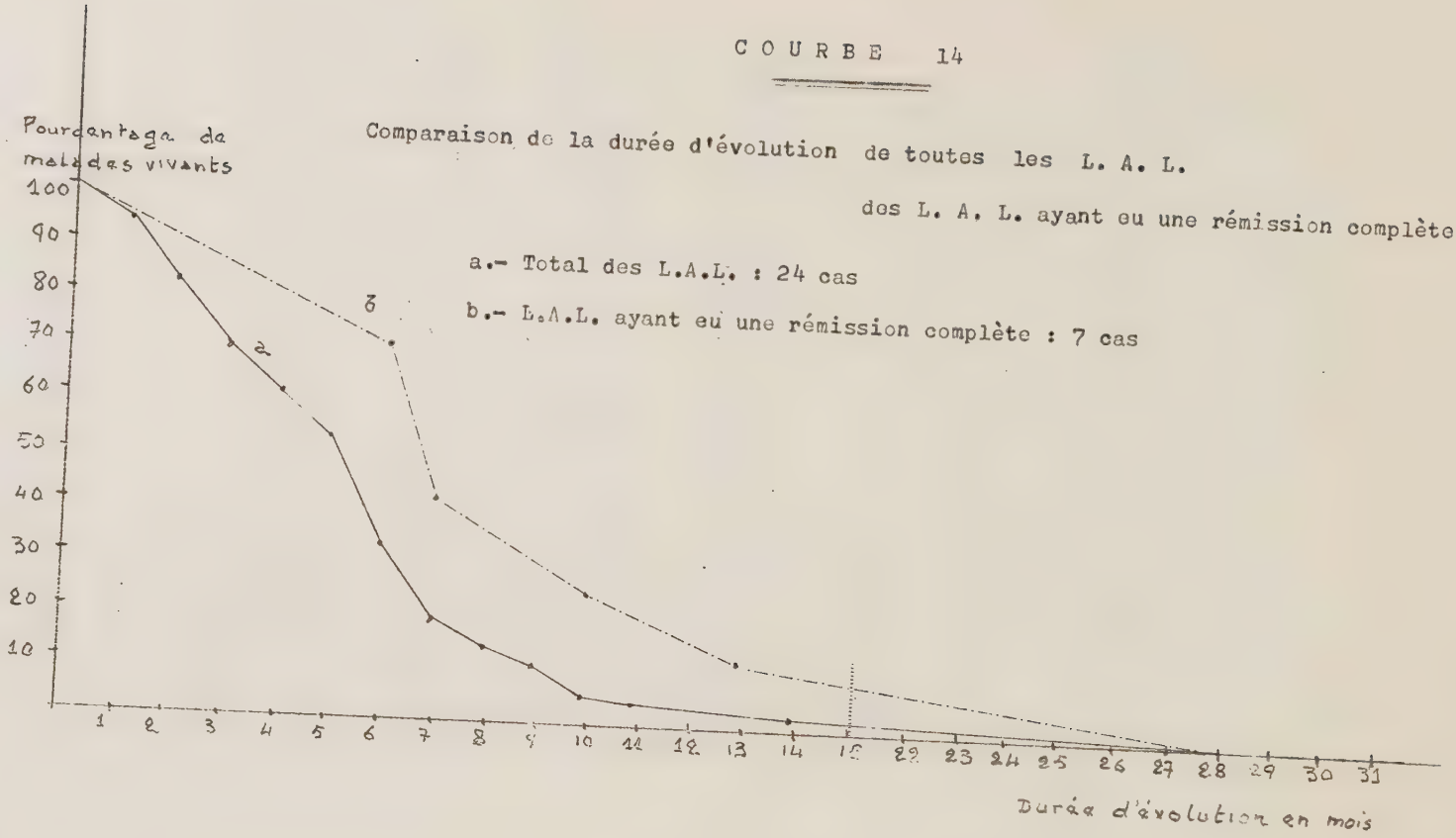
COURBE 14

Comparaison de la durée d'évolution de toutes les L. A. L.

des L. A. L. ayant eu une rémission complète

a.- Total des L.A.L. : 24 cas

b.- L.A.L. ayant eu une rémission complète : 7 cas



durée des rémissions nous apparaît plus courte que pour les L.A.M. de l'adulte (courbes n° 14 et 15).

Ces deux différences se compensent et la durée d'évolution de l'ensemble des L.A.L. ne diffère guère de celle des L.A.M.

	L.A.L.	L.A.M.
Médiane	5,2m.	3,7m.
Moyenne	6,2m.	6,2m.

- Il n'y a pas de différence nette dans les causes de décès : les hémorragies semblaient un peu moins fréquentes dans les L.A.L. que dans les L.A.M. , mais cette difference n'est pas significative.

- Analyse du traitement dans les L.A.L. :

Ses résultats sont toujours beaucoup plus proches de ceux des L.A.M. que de ceux des L.A.L. de l'enfant.

De nos 25 cas de L.A.L. d'adultes, 9 ont été traités par la Prednisone seule (traitement d'attaque), 14 ont reçu l'association prednisone-6-Mercapto-purine (2 malades sont exclus parce que décédés 2 jours et 3 jours après le début du traitement).

La comparaison des 2 groupes ne montre pas de difference dans l'obtention des remissions.

1er groupe : (prednisone seule en traitement d'attaque)
9 cas = 3 rémissions complètes,
= 5 améliorations,
= 1 échec .

2ème groupe : (prednisone et 6-Mercapto-purine)
11 cas = 4 rémissions complètes,
= 5 amélioratinns,
= 2 echecs.

La durée moyenne de l'évolution dans chacun des deux groupes (respectivement de 6 mois et 5 mois) ne montre pas de différence non plus. La comparaison ici est, d'ailleurs, plus difficile car deux malades du 1er groupe ont reçu de la 6-Mercapto-purine après leur rémission.

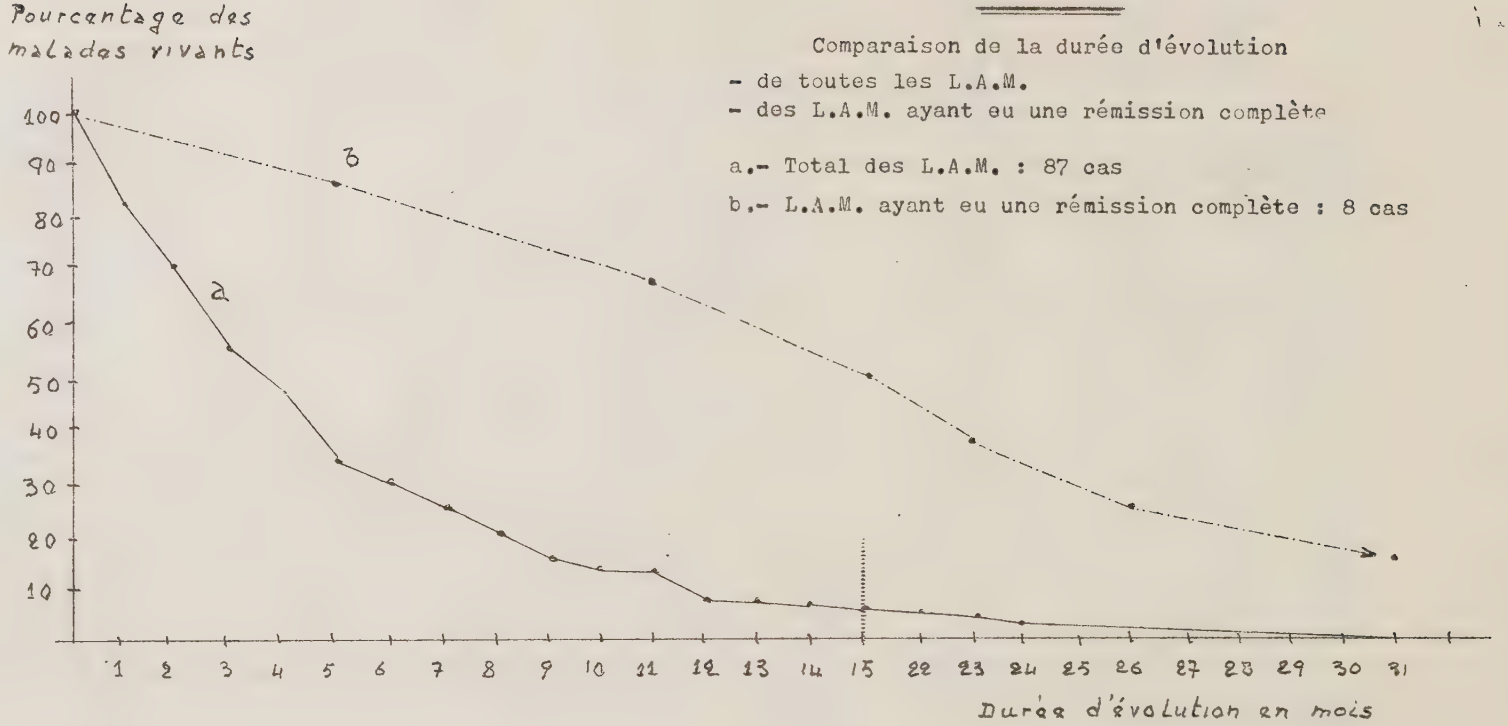
Ainsi : - avec la réserve qu'impose le nombre limité de cas - nous ne pouvons mettre en évidence un bénéfice dû à l'association de la 6-Mercapto-purine à la prednisone lors du traitement d'attaque.

COURBE 15

Comparaison de la durée d'évolution
- de toutes les L.A.M.
- des L.A.M. ayant eu une rémission complète

a.- Total des L.A.M. : 87 cas

b.- L.A.M. ayant eu une rémission complète : 8 cas



Nous avons relevé plusieurs publications de L.A.L. Le tableau suivant permet de comparer les résultats dans les différentes séries.

	Med	Moy.		Nombre de cas	
FREI (45) 1961	4 m.		diagnostic au décès	124	adultes
BOGGS (21) 1962	7 m.			145	enfants
	5 m.			33	adultes
J. BERNARD (17) 1964	9,2m.	11,6m.		135	108 enfants 27 adultes
Serie personnelle 1965	5,2m.	6,2m.	début à décès	25	adultes
	4,5m.	5,2m.	diagnostic au décès		

Ainsi, nos résultats sont directement comparables aux L.A.L. de l'adulte :

. de FREI (1961) : 4 m. de médiane d'évolution
. de BOGGS (1962) : 5 m. de médiane d'évolution.

Ces chiffres sont très inférieurs à ceux observés lorsqu'il s'agit d'enfants :

. J. BERNARD : 9,2 mois

EN CONCLUSION :

La L.A.L. de l'adulte est assez rare et d'autant plus rare que le malade est plus âgé. Par certains caractères, elle se rapproche de la L.A.L. de l'enfant : fréquence de l'envahissement des organes hématopoïétiques, relative fréquence des rémissions. Mais dans l'ensemble, elle est plus proche de la leucose habituelle de l'adulte ; la L.A.M. La gravité qui s'exprime d'abord dans la durée d'évolution unit les deux types cytologiques de leucose aiguë de l'adulte et sépare les L.A.L. de l'adulte de celles de l'enfant.

EVOLUTIONS PROLONGÉES

Six malades de notre série ont une évolution prolongée de plus de 22 mois (depuis le premier symptôme jusqu'au decès).

- Sur ces 6 cas :

  • 5 ont eu une remission complète et une seule : la rechute a toujours été fatale ;

  • le sixième cas n'a eu qu'une amélioration car il a toujours persisté un envahissement leucoblastique medullaire.

Nous ne tenons pas compte de deux malades qui ne doivent leur longue survie totale qu'à une periode préleucosique singulièrement longue.

Le cas le plus spectaculaire est représenté par l'observation N° 14 : en effet, l'évolution totale a duré 48 mois. Pourtant, le malade peu fidèle a abandonné plusieurs fois d'elle-même la thérapeutique.

OBSERVATION Nº 14

RAM ... Elisabeth, 55 ans

La maladie a debuté très progressivement par une asthénie intense, s'accompagnant d'amaigrissement, de pâleur et de palpitations. Plusieurs hémogrammes faits à ce moment-là mettent en évidence une anémie et une leuconeutropénie, mais aucune etiologie n'est retrouvée à l'examen de la moëlle sternale : moelle pauvre , mais ne contenant pas de cellules anormales.

La malade, missionnaire au Congo depuis plusieurs années, est rapatriée en France, trois mois apres le debut , devant l'aggravation de son état et l'accentuation de l'anémie.

A Paris, le diagnostic de leucose aiguë est fait et la malade hospitalisée : en effet, une nouvelle ponction sternale révélait un envahissement myéloblastique (inférieur à 35 %). Le sang périphérique , en dehors de l'anémie et de la leuconeutropénie persistante, ne mettait en évidence aucun myéloblaste. Le chiffre des plaquettes était normal.

En dehors de la pâleur et de l'asthénie, aucun signe objectif de leucose aiguë n'était retrouvé à l'examen clinique.

La malade a été traitée par les doses habituelles quotidiennes de 6-Mercapto-purine (150 mg.). La corticothérapie y était associée à doses faibles (30 mg. par jour). Le traitement a entraîné en quelques semaines une rémission complète clinique et hématologique.

Après son hospitalisation, la malade n'est revenue que très rarement en consultation, elle a d'elle-même interrompu son traitement par la 6-Mercapto-purine au bout de 6 mois.

Pendant 17 mois, la rémission complète a persisté : les examens hematologiques faits au cours de cette periode montraient un chiffre normal de globules rouges, de leucocytes et l'absence d'envahissement leucoblastique périphérique.

Mais, au bout de cette période, est apparue une paralysie du moteur oculaire externe droit, pour laquelle aucune étude approfondie n'a pu être faite. L'absence de ponction lombaire ne permet pas de conclure sûrement à la survenue d'une localisation neuro-méningée. L'hémogramme était resté inchangé : normal. Le traitement par la 6-Mercapto-purine, repris de nouveau, a été suivi pendant 2 mois. Les signes neurologiques ont régressé , puis disparu.

Après cet épisode, suivi en ville, la malade n'est plus venue en consultation et pendant 22 mois n'a que rarement donné de ses nouvelles, jusqu'au moment de la rechute hématologique qui a précédé de 2 mois le décès (survenu dans un syndrôme hémorragique).

Au total :

Leucose aiguë myéloblastique, qui a évolué de Juillet 1957 à Juin 1961.

OBSERVATION Nº 17

PAS ..... Blanche, 60 ans

La maladie débute par une anémie progressive avec douleurs osseuses.

- l'examen clinique est normal.
- l'hémogramme assure le diagnostic :
  - . anémie, leucopénie avec 75 % de myéloblastes et
  - . thrombopénie sévère.
- la ponction sternale retrouve l'envahissement lymphoblastique (72 %) ;
- le traitement associe d'emblée :
  - . 6-Mercapto-purine (150 mg. par jour),
  - . Prednisone à doses modérées.

Dès la troisième semaine, les myéloblastes diminuent mais parallèlement le chiffre total de leucocytes chute, jusqu'à 200 par mm3. A ce moment, apparaissent mycoses, infections buccales et pulmonaires. La chimiothérapie est arrêtée. Les myéloblastes disparaissent totalement dans le sang et dans la moëlle, puis la leucopénie se répare.

La rémission complète est ainsi obtenue au 2ème mois. Elle va durer 26 mois.

La rechute précède de peu le decès.

OBSERVATION Nº 65

SAV ... Jean - 24 ans

Chez ce malade travaillant dans une entreprise de peinture, des numérations régulières sont faites. L'une d'elles découvre la première anomalie hématologique : inversion de la formule.

Il n'existe à ce moment aucun symptôme fonctionnel.

Un mois plus tard, dans le service, la numération découvre un envahissement myéloblastique périphérique (55 %). Il n'y a pas d'anémie, le chiffre des leucocytes est normal. Les plaquettes sont élevées à 500.000. t .

La ponction sternale confirme le diagnostic : envahissement à 90 %.

L'examen clinique était strictement normal, l'état général normal. Le traitement associe encore 6-Mercapto-purine : 150 mg. par jour et prednisone à doses modérées.

La rémission complète est obtenue en 6 semaines, le traitement arrêté au quatrième mois. La rémission se poursuit 16 mois. La rechute hématologique précède la rechute clinique ; malgré la reprise de la 6-Mercapto-purine et de fortes doses de Prednisone, le malade meurt rapidement dans un syndrôme hyperthermique.

OBSERVATION Nº 67

SIF ... Jacques - 33 ans

La maladie semble avoir debuté par une polyadénopathie qui resiste pendant 8 mois à diverses thérapeutiques.

Le diagnostic exact est porté tardivement sur l'anémie avec leucopénie, thrombopénie modérée et présence de 70 % de myéloblastes circulants. L'envahissement médullaire atteint 70 %.

Outre les adénopathies, l'examen trouvait un purpura. Il existait aussi des douleurs osseuses.

L'association de la 6-Mercapto-purine (150 mg. par jour pendant 5 mois ½) et de Prednisone à doses modérées (40 mg. par jour pendant 3 mois) obtient en 6 semaines une rémission complète qui dure 10 mois.

La rechute hématologique, puis clinique n'est pas influencée par la reprise du double traitement ; le décès survient dans un syndrôme hyperthermique.

OBSERVATION Nº 69

WAC ... Jacob - 37 ans

Le debut de la maladie est brutal par une fièvre élevée et prolongée. Le diagnostic est assuré par la ponction sternale qui montre un envahissement lymphoblastique.

La cortisone seule est prescrite pendant plusieurs mois. La rémission complète est obtenue ; elle va durer 15 mois.

Pendant cette rémission, apparaît une tuberculose pulmonaire. La rechute de la leucose aiguë apparaît pendant le séjour en sanatorium.

La maladie évolue 10 mois encore avec, en permanence, une forte leucoblastose sanguine.

Le malade meurt de thromboses artérielles multiples (carrefour aortique, des deux membres supérieurs).

OBSERVATION Nº 99

REG .... - 82 ans

C'est le plus âgé des malades. La L.A. semble avoir débuté très progressivement par une altération de l'état général (sur 4 mois).

L'examen clinique est normal. L'hémogramme fait soupçonner le diagnostic : anémie, leucopénie à 1.200 par mm3 ; thrombopénie. Il n'y a pas de leucoblastes circulants. La ponction sternale trouve 77 % de myéloblastes.

Le traitement associe 100 mg. par jour de 6-Mercaptopurine (pendant 1 mois ½) et 30 mg. de delta-cortisone. Les anomalies de la numération se corrigent progressivement sans que jamais ne soit trouvés de leucoblastes circulants. Mais l'envahissement medullaire persiste.

Pendant cette amélioration qi dure 17 mois, survient un diabète et plusieurs complications infectieuses (pulmonaire, urinaire). Le malade meurt d'ailleurs d'une rétention aiguë d'urine infectée. La dernière numération ne montrait pas de leucoblastes circulants.

EN RESUME :

Nous retrouvons dans ces 6 observations :

. 5 leucémies aiguës myéloblastiques,
. pour 1 seule lymphoblastique.

Ce fait est presque surprenant.

Il est retrouvé dans d'autres publications (18). Les âges sont très divers : de 24 à 82 ans. L'examen clinique était normal 5 fois au départ. Le diagnostic a été affirmé 6 fois sur la ponction sternale.

On peut remarquer que dans aucune observation il n'y avait d'augmentation du chiffre de leucocytes, ni d'hémorragies.

Il y a eu 5 fois une rémission complète:

1 fois une amélioration prolongée.

La remission complète est toujours restée unique.

De nombreuses publications rapportent des cas de leucoses aiguës ayant eu de très longues évolutions (2, 11, 33, 52, 64, 73, 87, 88, 95, 99, 115). La plus récente est celle du Professeur J. BERNARD (18) dans laquelle sont citées 14 observations de leucose aiguë dont la durée dépasse 4 ans :

- aucun caractère commun ne peut être noté dans ces cas, ni au point de vue clinique, ni au point de vue hématologique.

(S'il y a un grand nombre de L.A.L. chez l'enfant, on peut remarquer qu'il n'y a que des L.A.M. chez l'adulte).

On relève que : . les hémorragies sont rares,
. les plaquettes peu abaissées,
. la leucocytose modérée,
. la moëlle modérément envahie.

Ces faits ne sont cependant pas constants.

- la thérapeutique n'a pas toujours été identique.

- Pour l'auteur, les raisons de cette longue durée peuvent être recherchées dans quatre directions :

  1.- Action de la thérapeutique sur un agent étiologique par exemple viral ;

  2.- Action particulière de la thérapeuttique sur les cellules leucémiques ;

  3.- Action des mêmes thérapeutiques sur les clônes cellulaires aptes à devenir leucémiques;

  4.- Moyens de défense élevés propres à chaque malade.

"- L'espoir d'une très longue survie des leucémiques aigus existe désormais et toute l'action thérapeutique a pour objet d'accroître le nombre des malades entrant dans la classe des très longues leucémies."

" - L'existence de ces très longues rémissions observées par des méthodes thérapeutiques éprouvées doit être prise en considération dans l'appréciation des effets des thérapeutiques nouvelles".

" - L'espoir d'une très longue stabilisation non coupée de rechutes n'est plus tout-à-fait déraisonnable".

J. BERNARD (18)

CONCLUSIONS

Nous avons étudié 140 observations de leucose aiguë chez l'adulte (après 15 ans). Un certain nombre de faits se dégagent :

I.- La maladie augmente de fréquence avec l'âge.

La leucose aiguë myéloblastique est quatre fois plus fréquente que la leucose aiguë lymphoblastique. Celle-ci, prolongeant les formes de l'enfant, diminue régulièrement de fréquence avec l'âge.

II.- La grande sévérité de la maladie apparaît dans la brièveté de la durée d'évolution. Comptée à partir du premier symptôme de la maladie, la durée d'évolution a une médiane de 4 mois. Il existe une différence selon le type cytologique : la médiane des leucoses aiguës lymphoblastiques est de 5,2 mois et celle des leucoses aiguës myéloblastiques est de 3,7 mois.

III.- Les signes révélateurs identiques dans les deux types cytologiques ont été , par ordre de fréquence décroissante :

- hémorragies ; altération de l'état général ; infections (chacun dans environ 1/3 des cas) ;
- signes cliniques d'anémie ; localisation leucosique ; fièvre isolée ; découverte fortuite.

Un début aplasique a été observé dans 6 cas (uniquement dans des leucoses aiguës myéloblastiques).

IV.- La période précédant le diagnostic et donc le traitement est variable et il n'y a pas de relations entre la précocité du diagnostic et la durée de l'évolution traitée.

Il existe ici une différence entre les deux grands types cytologiques. Le diagnostic des leucoses aiguës lymphoblastiques est porté plus rapidement.

V.- L'examen clinique au moment du diagnostic découvre deux fois sur trois des signes d'hémorragies , une fois sur trois une infection. Un envahissement leucoblastique des organes hématopoïétiques est noté dans plus de la moitié des cas (plus souvent d'ailleurs dans le type lymphoblastique). L'absence de tout signe pathologique (en dehors des signes généraux) n'est pas rare.

VI.- L'examen hématologique initial :

- l'anémie est presque constante (8 exceptions). Elle est sévère (moins de 2 millions) une fois sur trois, ce qui constitue un élément de mauvais pronostic.

- les leucopénies initiales sont très fréquentes : 40 % des malades ont moins de 5.000 globules blancs et cette constatation n'est pas péjorative. 17 % des malades ont une leucocytose supérieure à 100.000 leucocytes, reflet de l'envahissement leucoblastique du sang périphérique. Ce fait comporte un pronostic sévère. Le type cytologique n'intervient pas dans ces résultats. Enfin, 13 % des malades n'ont aucun leucoblaste circulant.

- la thrombopénie :

Indépendamment du type cytologique, deux tiers des malades ont moins de 100.000 plaquettes et un tiers moins de 50.000 . Les thrombopénies sévères sont de mauvais pronostic.

Il existe un parallélisme assez net entre la survenue d'hémorragies et la thrombopénie et les hémorragies graves ne s'observent guère que dans les thrombopénies sévères. Toutefois, les exceptions ne sont pas rares et certaines thrombopénies sévères n'ont aucun symptôme hémorragique.

Plus nettement encore que les thrombopénies sévères, les hémorragies graves d'emblée ont une incidence pronostique défavorable.

- dans la moitié des cas, l'envahissement médullaire leucoblastique est important (plus de 85 %) et la survie des malades de ce groupe est plus courte.

VII.- Sur 120 cas, sont observés :

- 15 rémissions complètes,
- 37 améliorations,
- 68 échecs.

Ni l'âge, ni l'examen initial clinique et hématologique ne permettent de prévoir la survenue d'une rémission complète. En revanche, le type cytologique n'est pas indifférent. Les rémissions complètes s'observent dans un tiers des leucémies aiguës lymphoblastiques et dans un dixième seulement des leucémies aiguës myéloblastiques. Ces rémissions sont peut-être plus fréquentes dans le sexe féminin.

La durée de ces rémissions est variable : la moyenne est de 10 mois, mais elle varie selon le type cytologique :

- 6 mois dans les lymphoblastiques,
- 14 mois dans les myéloblastiques.

VIII.- Les causes de décès sont les mêmes dans les deux types cytologiques. Les hémorragies sont très fréquemment responsables (35 % des cas). Mais très souvent aussi, la cause exacte nous échappe.

IX.- Traitement :

L'association corticothérapie et chimiothérapie par la 6-Mercapto-purine a presque toujours été utilisée.

- les complications de la corticothérapie apparaissent relativement rares. L'utilisation de fortes doses ne paraît pas avoir donné un résultat supérieur.

- dans le cas particulier des leucoses aiguës avec leucopénie, le bénéfice apporté par la 6-Mercapto-purine est supérieur à son danger. Les thrombopénies initiales n'ont pas été aggravées par la chimiothérapie qui n'a pas augmenté le nombre de décès par hémorragies. Les complications graves de la 6-Mercapto-purine sont très rares. Il est toutefois fréquent d'observer des leucopénies secondaires (surtout dans les leucoses aiguës lymphoblastiques). La dose et la durée du traitement responsable sont très variables. Les thrombopénies secondaires sont fréquentes, aussi, dans les deux types cytologiques.

X.- La leucose aiguë lymphoblastique de l'adulte se rapproche de celle de l'enfant par certains caractères :

- fréquence de l'envahissement des organes hématopoïétiques,
- relative fréquence des rémissions.

Mais, dans l'ensemble, elle est plus proche de la leucose aiguë myéloblastique dont elle partage la faible durée de survie.

XI.- Six observations ont été de longue durée (plus de 22 mois), le plus longue ayant une évolution totale de 48 mois. Dans ce groupe, il n'y a qu'une leucose aiguë lymphoblastique pour 5 myéloblastiques.

Aucun caractère commun n'a pu être retrouvé.

VU et PERMIS d'IMPRIMER :

Le DOYEN de la FACULTE de MEDECINE de PARIS :

G. C O R D I E R

Le PRESIDENT de la THESE :

J. B O U S S E R

Le RECTEUR de l'ACADEMIE de PARIS :

J. R O C H E

BIBLIOGRAPHIE

1.- ALEXEIEFF G.

La tactique thérapeutique dans le traitement des leucémies aiguës.

LE SANG, 31, n° 9, 837 - 1960.

2.- ANDRE R.

Rechute et évolution fatale d'une leucose aiguë après une rémission complète de 3 ans et 7 mois.

LE SANG 21, 833, 1950.

3.- ANDRE R. & COMBRISSAS A.

Particularités des leucémies aiguës des adultes et des vieillards.

Revue du Praticien, XIII, n° 16, 2009, 1963.

4.- BENHAMOER J.P., BERTHELOT P., FAUVERT R.

Lésions hépatiques d'origine médicamenteuse

Revue du Prat. 12, n° 6, 583, 1962.

5.- BERNARD J. & MATHE G.

La discordance des moëlles au cours des leucoses aiguës.

Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 67, 1285, 1951.

6.- BERNARD J. & MATHE G.

Etude des leucoses aiguës de l'enfant traitées par l'association antifoliques-cortisone.

LE SANG 23, 12, 1952.

7.- BERNARD J. & BOIRON M.

Les anémies préleucoblastiques diguës des leucoses aiguës.

LE SANG 25, 797, 1954.

8.- BERNARD J. & SELIGMANN M.

Le traitement des leucoses aiguës par la 6-mercapto-purine.

Sem. des Hôpitaux Paris, 30, 2971, 1954.

9.- BERNARD J., MATHE G., BOULAY J., GOARA B. & CHOME J.

Les leucoses aiguës à promyélocytes

J. Suisse Méd. 23, 604, 1959.

10.- BERNARD J.

Traitement actuel des leucoses aiguës.

Presse Méd. 16 Av. 1960, 68, n° 19, 729-730.

11.- BERNARD J., SELIGMANN M., & WEIL M.

Les leucoses aiguës "au long cours"

Nouv. Rev. Franç. Hémat. mars-avr. 1961, 1, n° 2 172-201.

12.- BERNARD & Coll.

Etude de la rémission complète des leucémies aiguës (analyse de 300 observations).

Nouv. Rev. Franç. Hémat. mars-avr. 1962, 2, n° 2 195-222.

13.- BERNARD J. & JACQUILLAT G.

Essai de traitement des leucémies aiguës par la leurocristine . Remarques préliminaires.

Nouv. Rev. Franç. Hémat. Juilèaoût 1963; 3, n° 4 476-477.

14.- BERNARD J. & BOIRON M.

Les leucémies à promyélocytes
Nouv. Rev. Franç. Hémat. Janv.-Févr. 1964, 4, n° 1 11-14.

15.- BERNARD J., BOIRÓN M., JACQUILLAT C. & WEIL M.

Premiers résultats de l'association du méthylglyoxal bis (guanylhydrazone) et de la 6-mercaptopurine dans le traitement des leucémies aiguës de la série granulocytaire.

Nouv. Rev. Franç. Hémat. mai-juin, 1964, 4, n° 3, 448-453.

16.- BERNARD J.

Les variétés cellulaires des leucémies aiguës.

Nouv. Rev. Franç. Hémat. Nov.-Déc. 1964, 4, n° 6, 735-738.

17.- BERNARD J., BOIRON M., MANUS A., LEVY J.P., LELOUCH J.

Factors influencing survival time in patients with acute leukemia.

Nat.Cancer Institute 15, 359, 1964.

18.- BERNARD J. & Coll.

Les très longues rémissions complètes des leucémies aiguës.

Presse Méd. 20 Févr. 1965, 73, n° 9, 457-459.

19.- BERNARD & BESSIS M.

Peut-on guérir les leucémies ?

Nouv. Rev. Franç. Hémat. 5, 209, 1965.

20.- BISEL H.F.

Criteria for the evaluation of response to treatment in acute leukemia.

Blood, 11, 676, 1956.

21.- BOGGS D.R., WINTROBE M.M. & CARTWRIGHT G.E.

The acute leukemia. Analysis of 322 cases & Review of the litterature

Medecine 41, 163, 1962.

22.- BOURONCLE B.A., DOAN C.A. & WISEMAN B.K.

Evaluation of the effect of massive prednisolone therapy on acute leukemia

Acta Hematologica 22, 201, 1959.

23.- BOUSSER J.

La leucose aiguë.

Presse Médicale 62, n° 77, p. 1595 , 1954.

24.- BOUSSER J.

Le traitement actuel des leucémies

Rev. Méd. de France, n° 13, 1960.

25.- BOUSSER J.

Manifestations pharyngées des hémopathies

E.M.C d'O.R.L. 20525 A10 1963

26.- BOUSSER J.

Où en est la chimiothérapie des leucémies ?

Rev. du Prat. XIII, n° spécial, 113, 1963.

27.- BRICAIRE H. & LEPRAT J.

Les accidents métaboliques de la corticothérapie

Rev. du Prat. X, n° 29, 3159, 1960.

28.- BRICOUT P., LONG L.A., COLPRON G. & GOSSELLE G.

Leucémies aiguës (70 cas).

Union Méd. Canada Févr. 1964, 93, n° 2, 137-146.

29.- BURCHENAL J.H., ELLISON R.R., MURPHY M.L., KARNOFSKY D.A., SYKES M.P., TAN T.C., MERMANN A.C., YUGEOGHU M., MYERS W.P.L. KRAKOFF I., ALBERSTADT M.

Clinical studies on 6Mercaptopurine

Ann. N.Y. Acad. Sc. 60, 359, 1954.

30.- CLARK P., MSIA Y.E. & HUNBMAN R.G.

Toxis complications of treatment with 6-M.P.

Brit. Med. J. 1, 393, 1960.

31.- COLEBATCH J.H.

Chimiothérapie et rémission dans la leucémie aiguë chez l'enfant.

Med. Journ. Australia 14 Oct. 1961, 48, n° 16, 624-628

32.- CROIZAT P., REVOL L., TAINE B. & DHERS A.

Essai de la téléradiothérapie dans le traitement des leucémies aiguës. A propos de 6 observations.

Lyon Méd. 15 Mai 1960, n° 20, 1343-1353.

33.- DAMESHEK W. & MITUS W.J.

Rémission de 7 ans chez un adulte porteur d'une leucémie aiguë.

New England J. Med. 18 avr. 1963, 268, n° 16, 870-873

34.- DAMESHEK W. & GRUNZ F.

Leukemia 1964 - GRUNE & STRATTON.

35.- DELTOUR J., WEINMANN S., BILSKI- RASQUIER G. & BERNARD J.

Les effets des doses massives de cortisone (étude du métabolisme et des propriétés biologiques de la cortisone chez les leucosiques traités par des doses massives de cortisone).

Sem. Hôp. Paris, 31, 1141, 1955.

36.- DHERS A.

Influence de la thérapeutique sur l'évolution des leucoses aiguës. Etude statistique de 334 observations recueillies en 12 ans.

Thèse Lyon 1959.

37 - DIDISHEIM P. , TROMBOLD J.S., VANDERVOORT R.L.E. & MIRASHAN R.S.

Leucémie aiguë à promyélocytes avec déficience en facteurs V et en fibrinogène.

Blood , Juin 1964, 23, n° 6, 717-728.

38.- DREYFUS B. & BESSIS M.

Leucémie aiguë précédée d'une aplasie myéloïde.

Sang p. 787, 1954.

39.- DUBOIS-FERRIERE M. & KALACIS

The treatment of attacks of hemoblastoses by high doses of steroïds

Schweiz Med. Wschr. 90, 1182, 1960.

40.- DUBOIS-FERRIERE H.

La forme anémique des leucémies subaiguës chez le vieillard.

Nouvelle Rev. Franç. Hémat. Juil.-Août 1962, 2, n° 4, 610-611.

41.- DUPUY R., VALLIN J., BENGUALID J.

Les ulcères de la corticothérapie n'appartiennent pas à la maladie de Cruvelhier.

Entretiens de Bichat Médecine 517, 1963.

42.- ELLISON R.R.

Adults with acute leukemia

Acta union internationale contre le cancer n° 1 & 2,1964.

43.- ESCOUROLLE

Accidents psychiques de la corticothérapie

Rev. du Prat. X N° 29, 3165, 1960.

44.- FARBER S.

Summary of experience with 6-Mercaptopurine

Ann. N.Y. Acad. Sc. 60, 412, 1954.

45.- FREI

Etude du traitement par antimétabolites successifs et associés dans la leucémie aiguë : 6-mercaptopurine et méthotrexate.

Blood, Oct. 1961, n° 4, 431-454.

46.- FREIRICH E.J., GEHAN E., SULLMAN D., BOGGS D.R. & FREI E. III

The natural history of treated human acute leukemia

J. Chron. Disease 14, 593, 1961.

47.- FREIRICH E.J. & FREI E III

Recent advances in acute leukemia

In Progress in hematology p.187, 1964, GRUNE & STATTON.

48.- FLOOD E.J. & GARPENTER R.A.

Rupture spontanée de la rate dans une leucémie myéloïde aiguë.

Brit. Med. J. 7 Janv. 1961, n° 3218, 35-36.

49.- GALTON A.G.

Traitement de la leucémie aiguë.

Méd. & Hyg. 10 Janv. 1960, 18, n° 451, 10.

50.- GAYDOS L.A., FREIRICH E.J. & NA FEL N.

Relation quantitative entre le nombre de plaquettes et l'hémorragie chez les malades ayant une leucémie aiguë.

New England J. Med. 3 Mai 1962, 266, n° 18, 905-909.

51.- GHITIS J.

Leucémie aiguë promyélocytique

Blood, Févr. 1963, 21, n° 2, 237-240.

52.- GIRAUD P., ORSINI A., RAYBAUD C. & ORSINI-ROUBIN J.

Rémission de très longue durée chez deux enfants atteints de leucose aiguë.
Arch. Franç. Péd. Mars 1964, 21, n° 3, 391-394.

53.- GOUDEMARD M.

Pronostic et traitement des leucoses aiguës.

Rev. Prat. 1er Juin 1963, 13, n° 16, 2027-2046.

54.- GRANVILLE M.B., RUBIO F. UNUGAN A., SCHULMAN E. & DAMESHEK W.

Treatment of acute leukemia in adults with massive doses of Prednisone and Prednisolone.

New England J. Med. 259, 207, 1958.

55.- GUNZ F. & HOUGH R.F.

Acute leukemia over the age of fifty : a study of its incidence and natural history.

Blood, 11 , 882 , 1956.

56.- HAURANI F.I., REPPLINGER E. & TOCANTINS L.M.

Essai de greffe de moëlle osseuse humaine chez les malades atteints de leucémie aiguë et autres troubles de déplétion médullaire.

Am. J. Med. Mai 1960, 28, n° 5, 794-806.

57.- HAUT A., ALTMAN S.J., WINTROBE M.M. & CARTWRIGHT G.E.

The influence of chemiotherapy on survival in acute leukemia - Comparaison of cases treated during 1954-1959 with those treated during 1947-1954.

Blood, 14, 878, 1959.

58.- HEYN R.M., BRUBAKER C.A., BURCHENAL J.H., CRAMBLETT H.G. & WOLFF J.A.

Action comparée de la 6-mercaptopurine , seule ou associée à l'amasérine, dans le traitement de la leucémie aiguë chez l'enfant. Résultats d'un travail d'équipe.

Blood, mars 1960, 15, n° 3, 350-359.

59.- HILL T.M.

In the leukemias : etiology, pathology and treatment N.Y. Academic Press 1957 - Henry Ford Hosp. Symposium p. 629 -

60.- HILLEMAND P.

Accidents digestifs dus aux porticoïdes.

Rev. Prat. X, n° 29, 3151, 1960.

61.- HOREAU J., GUILLON J., ROBIN Cl. & GUENEL J.

Les indications exceptionnelles de la radiothérapie dans les leucoses aiguës.

Concours méd. 27 Févr. 1960, 82, n° 9, 1069-1071.

62.- HYNES H.E., SILVERSTEIN N.N. & FANCETT K.J.

Rupture spontanée de la rate dans la leucémie aiguë. 2 Observations rapportées.

Cancer, 1964, 17, n° 10, 1356-1360.

63.- KARON M.R., FREIRICH E.J. & FREI E.

Rapport préliminaire sur le sulfate de vincristine (alcaloïde de Vinca rosea Lion) un nouvel agent actif dans le traitement de la leucémie aiguë.

Pediatrics, nov. 1962, 30, n° 5, 791-796.

64.- KEYDAN S.E.

Rémission prolongée dans la leucémie aiguë.

Brit. Med. J. 5 Déc. 1964, 2, n° 5422, 1430-1432.

65.- LEACH W.B.

Acute leukemia : a pathologic study of the causes of death in 157 proved cases

Canadian M.A.J. 85, 345, 1961.

66.- LEE J.A.H.

La leucémie myéloïde aiguë chez les adolescents.

Brit. Med. J. 8 av. 1961, n° 5231, 988-992.

67.- LEREBOULLET J.

Leucémies aiguës. Avant-propos.

Rev. Prat. 1er Juin 1963, 13, n° 16, 1955-1957.

68.- LEVIN R.H., BRITTIN G.M., & FREIRICH E.J.

Différents aspects de la rémission au cours de la leucémie aiguë à myélocytes. Comparaison des effets du méthyl-glyoxal-bis-guanylhydrazone et de la 6-mercapto-purine.

Blood, Juin 1963, 21, n° 6, 689-697.

69.- LEVY J.P.D.

Les rémissions complètes des leucémies aiguës.

Thèse Paris, 1962, n° 662, 85 pages.

70.- Mac ILVANIE & Mac CARTHEY

Hepatitis in association with prolonged 6-mercapto-purine therapy.

Blood, 14, 80, 1959.

71.- MALINVAUD G.

Sur les aspects cliniques et cytologiques des leucoses aiguës.

Limousin Méd. Déc. 1961, n° 39, 17-23

72.-MALLARME J.

Aspects cliniques et hématologiques des leucémies aiguës.

Rev. Prat. 1er Juin 1963, 13, n° 16, 1983-2007.

73.- MARCHAL G., BILSKI-PASQUIER G., DUHAMEL G., CORNET P.

Les formes prolongées des leucoses aiguës de l'adulte.

Pres. Méd. 67, 47, 1959.

74.- MARCHAL G. & DUHAMEL G.

Aplasie médullaire et leucose aiguë.
Entretiens Bichat (Médecine) 1963, 75-76.

75.- MARCHAL G., DUHAMEL G. & BILSKI-PASQUIER G.

Sur les transformations des aplasies médullaires en leucoses aiguës.

Nouv. Rev. Franç. Hémat. mai-juin 1963, 3, n° 3, 221-232.

76.- MARCHAL G. & DUHAMEL G.

Anatomie pathologique des leucoses aiguës.

Rev. Prat. 1er juin 1963, 13, n° 16, 1969-1980.

77.- MATHE G., BERNARD J. & MEUAME J.

Les variétés cytologiques des leucoses aiguës.

Rev. d'hémat. 1, 41, 1959.

78.- MATHE G., BERNARD J. , de VRIES M., SCHWARZENBERG L., LARRIEU M.J., LALANNE C.M. , DUTREIX A., AMIEL J.L. & SURMONT J.

Nouveaux essais de greffe de moëlle osseuse homologue après irradiation totale chez des enfants atteints de leucémie aiguë en rémission. Le problème du syndrome secondaire chez l'homme.

Rev. Hémat. av-juil. 1960, 15, n° 2-3, 115-161.

79.- MATHE G. & AMIEL J.L.

Les leucémies aiguës des enfants.

Méd. Inf. août-sept. 1962, 69, n° 7, 413-419.

80.- MATHE G.

Nomenclature et classification des leucémies et hémato-sarcomes. La place des leucémies aiguës et leurs diverses variétés.

Rev. Prat. 1er Juin 1963, 13, n° 16, 2049-2066.

81.- MATHE G.

Essai de traitement par le cyclophosphamide de la leucémie aiguë lymphoblastique et du lymphoblasto-sarcome.

Nouv. Rev. Franç. Hémat. Juil.-août 1963, 3, n° 4, 480-482.

82.- MATHE G. & COLL.

Essai de traitement par la leucocristine de la leucémie aiguë lymphoblastique et du lymphoblastosarcome.

Nouv. Rev. Franç. Hémat. Juil.-août 1963, 1, n° 4, 478-480.

83.- MATHE G. & Coll.

Essai de traitement des leucémies aiguës par la méthylglyoxal-bis (guanyl-hydrazone).

Rev. Franç. Et. clin. biol. Déc. 1963, 8, n° 10, 1035-1038.

84.- MATHE G.

Les moyens et indications actuelles du traitement des leucémies aiguës.

Méd. & Hyg. 18 Nov. 1964, 22, n° 663, 998-999.

85.- MAUER A.M.

Les caractères de la prolifération cellulaire dans la leucémie aiguë.

Lancet 26 Sept. 1964, n° 7361, 675-676.

86.- MIELKA M.G. & SCHULZ F.H.

Etude de 200 cas de leucémie myéloïde aiguë. Statistique, quelques données hématologiques.

Arztl. Wschr. 14 n° 39, 745, 1959.

87.- MULLER B. & RAOUL-DUVAL Ph.

A propos de deux observations de leucose lymphoblastique aiguë ayant donné lieu à une rémission thérapeutique prolongée.

Lyon Méd. 4 Déc. 1960, n° 49, 1187-1199.

88.- MURPHY M.L. & BURCHENAL J.

Long term survival with acute leukemia : the influence of blood group, sex , age at onset.

Ann. Internat. Médec. 52, 1099, 1960.

89.- MUSTACCHI P., SHONFELD E. & LUCIA S.P.

La survie dans la leucémie aiguë : influence des groupes sanguins, du sexe et de l'âge à son apparition

Ann. Internat. Méd. Mai 1960, 52, n° 5, 1099- 1107.

90.- NEIMANN N., PIERSON N. & REDEL R. (Mlle)

Les résultats des traitements actuels de la leucémie aiguë infantile.

Méd. & Hyg. 25 Oct. 1961, 19, n° 521, 812-814.

91.- OLMER J. & MURIASCO A.

Les rémissions des leucoses aiguës.

Presse Méd. 65, 2057, 1957.

92.- OLMER J. & MONGIN M.

Le bilan du traitement de 109 leucoses aiguës.

Gaz. Hôp. 130, n° 33, 1243, 1958.

93.- OLMER J., MONGIN M. & MURATORE R.

Leucose aiguë paramyéloblastique : longue rémission suivie de localisations tumorales multiples ostéo-périostées et méningées à expression nerveuse.

Sang, 1960, 31, n° 2, 157-158.

94.- OLMER J. & MONGIN

La corticothérapie dans le traitement des leucoses aiguës de l'adolescent, de l'adulte et du vieillard.

Bull. Acas. Nat. Méd. 1965, 127, n° 7-8, 142- 148.

95.- OUGIER J., COPPERMAN R. & MENGUS C.

Leucémie aiguë myéloblastique à évolution prolongée et à localisation encéphalo-méningée isolée et tardive.

Presse Méd. 19 Sept. 1964, 72, n° 38, 2227-2228.

96.- RAAB S.O., HOEPRICH P.D., WINTROBE M.M. & CARTWRIGHT G.E.

La signification clinique de la fièvre dans la leucose aiguë.

Blood, nov. 1960, 16, n° 5, 1609-1628.

97.- RANNEY H.M. & GELHORN A.

The effect of massive prednisone and prednisolone therapy on acute leukemia and malignant lymphomas.

Amer. J. Med. 22, 405, 1957.

98.- REVOL L., MILLET C. & TRIVOLLET

A propos de l'étiologie de la leucose aiguë . Etude de 193 cas .

Le sang, 25, n° 8, 886, 1954.

99.- RHEINGOLD J.J., KAUFMAN R., ADELSON E. & LEAR A.

Leucémie aiguë d'évolution lente.

New England J. Med. 11 avr. 1963, 268, n° 15, 812-815.

100.- RIVERS S.L., WITTINGTON R.M., GENDEL B.R. & PATNO M.E.

La leucose aiguë chez l'adulte de sexe masculin - II - Evolution sous traitement.

Cancer, Févr. 1963, 16, n° 2, 249-258.

101.- RUBIO F. Jr.

Leucémie aiguë chez des malades au-delà de 50 ans.

Internat. Med. Dig. Janv. 1961, 77, n° 1, 33-36.

102.- SHANBROM E. & MILLER S.

Evaluation critique du traitement massif par les stéroïdes dans la leucémie aiguë.

New England J. Med. 28 Juin 1962, 266, n° 26, 1354-1358.

103.- SAMPEY J.R.

Chimiothérapie combinée dans la leucémie aiguë de l'enfant. Mélange de drogues.

Am. J. Pharm. mars 1962; 134, n° 3, 102-107.

104.- SARROUY C., CABANNES R., PERETTI E.(de) & SABATINI R.

Bilan des leucoses aiguës observées à la Clinique médicale infantile depuis trois ans (37 cas).

Pédiatr. 1962, 49, n° 4, 447-454 .

105.- SOUTHAM L.M. , CRABER L.F., DANGEON H.W. & BURCHENAL J.H.

Study on the natural history of acute leukemia with special reference to the duration of the disease and the occurence of remission.

Cancer , 4, 39, 1951.

106.- THOMAB E.D. & Coll.

Transfusion médullaire après irradiation totale dans la leucose aiguë.

Arch. of Int. Med. Juin 1951, 107, n° 6, 829-845.

107.- THOMPSON R.B. & WALKER W.

Etude de 50 cas de leucémie aiguë de l'enfant.

Brit. Med. J. 28 av. 1962, n° 5288, 1165-1169.

108.- TIVEY H.

The natural history of untreated acute leukemia

Ann. N.Y. Acad. Sc. 60, 322, 1954.

109.- WHITTINGTON R.M. , RIVERS S.L., DOYLE R.T. & KODLIN D.

La leucose aiguë chez l'adulte de sexe masculin - I - Comparaison de l'action de la 6-mercaptopurine et de la 6-chloropurine;

Cancer, févr. 1963, 16, n° 2, 244-248.

110.- WINTROBE M.M.

Clinical hematology

LEA & FEBIGER 1961.

111.- WINTROBE M.M. & HANT A.

E.M.C. Sang, tome I, 13 016 A 10 - 1960.

112.- WITTS L.J.

Traitement de la leucose aiguë chez l'adulte. Comparaison de la corticothérapie à hautes et à faibles doses associée à la 6-mercaptopurine.

Brit. Med. J. 5 Janv. 1963, n° 3322, 7-14.

113.- WOODLIFF H.J. & KAKUKAS B.A.

Leucémie promyélocytaire.

Med. J. Australia , 11 Juil. 1964, 51, n° 2, 62-64.

114.- ZUELSER W.W. & FLATZ G.

La leucémie aiguë dans l'enfance. Une étude de 10 ans.

Am. J. Dis. Child. Déc. 1960, 100, n° 6, 886-907.

115.- ZUELZER W.W.

Implications de survie à long terme dans la leucémie myéloïde aiguë de l'enfant, traitée par les composés cycliques.

Blood, Nov. 1964, 24, n° 5, 477-494.